

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA GESTACIÓN
EXTRAUTERINA IMPLICACIONES MÉDICAS Y
ECONÓMICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Carolina Moreno Elola-Olaso

Bajo la dirección de los doctores

José Antonio Vidart Aragón
María Josefa Herrera de la Muela
María Dolores Martín Ríos

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
GESTACIÓN EXTRAUTERINA
IMPLICACIONES MÉDICAS Y ECONÓMICAS**

CAROLINA MORENO ELOLA-OLASO

Madrid, 2012

Trabajo presentado para la obtención del Grado de Doctor.

Directores: Vidart Aragón, J.A.

Herrera de la Muela, M.J.

Martín Ríos, M.D.

“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”

Albert Einstein.

A mi madre, mi mayor apoyo;

por su fortaleza, su inteligencia,

sus sabios consejos, su dulzura, su humor...

Este trabajo tomó forma gracias al estímulo y apoyo del Dr. Antonio López Salvá. Los que hemos tenido el privilegio de conocerle, hemos sentido su marcha prematura, pero su espíritu y su saber hacer tanto en el ámbito profesional como en el personal aún permanecen. Ojalá haya sido capaz de plasmar su huella en lo que fue un proyecto de ambos.

Debo agradecer a todos mis compañeros del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Alcorcón, su apoyo diario, su capacidad docente, su paciencia, gracias a ellos me he convertido en ginecólogo.

A mi jefe, Manuel Albi, sin el que esta investigación no habría podido llevarse a cabo. Siempre le estaré agradecida por su apoyo y confianza incondicional en mi trabajo, por ser un estímulo constante de mejora, por haberme permitido continuar formando parte de su equipo tras la residencia, otorgándome el placer de seguir aprendiendo día a día de él.

Al profesor José Antonio Vidart, al que tuve la oportunidad de conocer en mi periodo de estudiante de Medicina en el Hospital Clínico San Carlos, y de cuyo conocimiento he podido beneficiarme durante la residencia y el doctorado. Porque a pesar de su apretada agenda siempre ha tenido una palabra de aliento, unos minutos para reconfortarme y orientarme.

A María, por sus innumerables consejos críticos, por abrirme las puertas de casa, por la cantidad de tiempo que les he quitado a sus hijos y su marido. Pero sobre todo por estar siempre ahí, por su amistad que va más allá de residencias, de cambios de hospital...

A Lola, por su eterna paciencia, por su objetividad, por su capacidad de sacarme del error con la mayor de las dulzuras, por permitirme hacer las cosas a mi manera y ritmo, por mostrarme que todo es posible con dedicación...muchísimas gracias.

No puedo olvidarme de Silvia y Guillermo, los economistas del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, siempre abiertos a nuestras dudas y consultas. Sin ellos, y todo el trabajo que me han dedicado, no habría sido capaz de concluir esta investigación.

A mis residentes, Amaya, Paqui, Natalia, Ana, Patricia, Laura, Irene, Blanca, Diana, Vanesa, Elena y Vanesa. Muchas de ellas ya se han convertido en compañeras y muchas siguen formándose en la residencia. Gracias a todas ellas que son las que día a día se enfrentan a la atención en Urgencias, que “lidian” con el embarazo ectópico, y permiten que protocolos asistenciales como el nuestro se desarrollen en la actualidad. Por su esfuerzo constante, por su afán de superación, por el ejemplo de trabajo que nos dan a sus compañeros, gracias.

A mis hermanos, Arancha, Cristina, Almudena, Juan Carlos, Alberto y Yannis, por ser mi mayor apoyo. Tengo la suerte de tener una familia dedicada a la Medicina y en ella a mis mejores modelos, pero mi mayor agradecimiento a ellos se sitúa fuera del ámbito hospitalario. Gracias por ser mis mejores amigos, por hacerme sentir que siempre vais a estar a mi lado, porque juntos podemos con todo.

A Alberto, mi marido, mi compañero, mi amigo... gracias por tu ejemplo diario de esfuerzo, de fortaleza, y de tenacidad ante las adversidades. Porque haces que quiera mejorar cada día. Por tus libros de Economía, por las clases de Teoría de Juegos, por todas las horas que te ha robado esta tesis...porque en ella se nota tu mano...

ÍNDICE

• <u>ÍNDICE</u>	I
• <u>ABREVIATURAS</u>	IX
• <u>RESUMEN</u>	XII
1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1. RECUERDO HISTÓRICO.....	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	4
1.2.1. Incidencia.....	4
1.2.2. Mortalidad.....	5
1.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.....	7
1.3.1. Factores tubáricos.....	8
1.3.2. Factores hormonales.....	10
1.3.3. Factores ovulares.....	11
1.3.4. Edad materna.....	11
1.4. CLÍNICA.....	12
1.4.1. Embarazo ectópico no complicado.....	13
1.4.2. Embarazo ectópico accidentado.....	14
1.4.3. Formas atípicas de embarazo ectópico.....	16
1.5. DIAGNÓSTICO.....	18
1.5.1. Diagnóstico del embarazo ectópico tubárico.....	19
1.5.1.1. Diagnóstico ecográfico.....	19
1.5.1.2. Determinaciones biológicas.....	23
1.5.2. Diagnóstico de las formas atípicas de embarazo ectópico.....	28
1.6. TRATAMIENTO.....	30
1.6.1. Tratamiento expectante.....	30
1.6.2. Tratamiento médico.....	32

1.6.2.1.	Dosis simple.....	34
1.6.2.2.	Dosis múltiple.....	36
1.6.3.	Tratamiento quirúrgico.....	37
1.6.4.	Tratamiento de las formas atípicas de embarazo ectópico.....	39
2.	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	40
3.	<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:</u>	42
4.	<u>MATERIAL Y MÉTODOS:</u>	44
5.	<u>RESULTADOS:</u>	58
5.1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	59
5.2.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN.....	60
5.2.1.	Epidemiología y antecedentes personales.....	60
5.2.2.	Sintomatología y pruebas diagnósticas.....	62
5.2.3.	Clasificación del tratamiento.....	65
5.2.4.	Evolución post-tratamiento.....	69
5.2.5.	Seguimiento ambulatorio.....	71
5.3.	IMPACTO DEL RESULTADO TERAPÉUTICO.....	73
5.3.1.	Repercusión económica del tratamiento (Análisis coste-efectividad).....	73
5.3.2.	Repercusión del tratamiento sobre la morbi-mortalidad.....	81

5.3.3. Análisis de los factores que intervienen en la respuesta al tratamiento médico.....	83
5.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL FRACASO TERAPÉUTICO: MODELOS CLÍNICOS DE EFICIENCIA.....	97
6. <u>DISCUSIÓN:</u>	102
6.1. DISCUSIÓN DE LOS OBJETIVOS.....	103
6.2. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA.....	104
6.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	108
6.3.1. Estudio descriptivo.....	108
6.3.2. Repercusión económica del tratamiento.....	119
6.3.3. Efecto del tratamiento médico sobre la morbilidad.....	122
6.3.4. Factores pronóstico del resultado terapéutico.....	125
6.3.5. Efectos económicos de la aplicación de los modelos de eficiencia..	134
7. <u>CONCLUSIONES</u>	140
8. <u>ANEXOS</u>	143
9. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	148

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS:

TABLAS:

Tabla 1. Principales factores de riesgo de EE.....	12
Tabla 2. Antecedentes personales de ectópico.....	61
Tabla 3. Antecedentes quirúrgicos.....	61
Tabla 4. Antecedentes médico-ginecológicos.....	62
Tabla 5. Frecuencia de aparición de signos y síntomas en el debut.....	63
Tabla 6. Hallazgos ecográficos en el diagnóstico.....	65
Tabla 7. Causas de indicación de cirugía en ausencia de EE accidentado.....	67
Tabla 8. Fecha de la intervención quirúrgica.....	68
Tabla 9. Duración del ingreso en relación al tratamiento.....	69
Tabla 10. Evolución clínica tras el tratamiento.....	69
Tabla 11. Tiempo transcurrido hasta la normalización de los valores de BHCG.....	72
Tabla 12. Datos de ocupación laboral de la mujer en edad fértil en el año 2008.....	74
Tabla 13. Datos de salario medio de la mujer en edad fértil en el año 2008.....	74
Tabla 14. Costes del diagnóstico de la gestación ectópica.....	75
Tabla 15. Coste del tratamiento quirúrgico directo de la gestación ectópica.....	76
Tabla 16. Coste del tratamiento médico de la gestación ectópica, con dosis única de Metotrexate.....	77
Tabla 17. Coste del tratamiento médico del embarazo ectópico que se complica y precisa solución quirúrgica.....	78
Tabla 18. Coste del tratamiento médico del embarazo ectópico que se complica y precisa una segunda dosis.....	79
Tabla 19. Coste del tratamiento médico del embarazo ectópico con dos dosis de Metotrexate que se complica y precisa solución quirúrgica.....	80
Tabla 20. Relación entre el tratamiento y su morbi-mortalidad.....	81
Tabla 21. Relación entre la indicación de la cirugía y la morbi-mortalidad.....	82

Tabla 22. Relación entre los antecedentes obstétricos y la respuesta al tratamiento.	84
Tabla 23. Relación entre los antecedentes médico-ginecológicos y la respuesta al tratamiento.	85
Tabla 24. Relación entre los síntomas y la respuesta al tratamiento.....	86
Tabla 25. Índices de validez del valor crítico de β HCG inicial (β HCG ≥ 2000 U/L).....	88
Tabla 26. Relación entre las pruebas complementarias y la respuesta al tratamiento.....	89
Tabla 27. Índices de validez del descenso relativo de la β HCG en el cuarto día $\geq 20\%$	92
Tabla 28. Índices de validez del incremento relativo de la β HCG en el cuarto día.....	94
Tabla 29. Relación entre la respuesta al tratamiento y los cambios clínicos-analíticos.....	95
Tabla 30. Relación entre la visita a Urgencias y las complicaciones de interés.....	96
Tabla 31. Estudio multivariante de las variables asociadas al fracaso terapéutico. Primer modelo.....	98
Tabla 32. Estudio multivariante de las variables asociadas al fracaso terapéutico. Segundo modelo.....	98
Tabla 33. Estudio multivariante de las variables asociadas al fracaso terapéutico. Tercer modelo.....	98
Tabla 34. Estudio multivariante de las variables asociadas al fracaso terapéutico. Cuarto modelo.....	98
Tabla 35. Relación entre los distintos modelos de variación terapéutica y el fracaso del tratamiento.....	99
Tabla 36. Distribución del tabaquismo en la mujer española entre los años 2001 y 2007. (Fuente Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad){ {300 Regidor, E. 2009} }.....	109

FIGURAS:

Fig. 1. Imagen anatómica de los distintos implantes extrauterinos.....	3
Fig. 2. Descenso de la mortalidad a pesar del incremento de la incidencia del embarazo ectópico.....	6

Fig. 3. Diagnóstico ecográfico de embarazo ectópico. Imagen típica de “Donut”	21
Fig. 4. Diagnóstico ecográfico de embarazo ectópico con Doppler color (trofoblasto).....	21
Fig. 5. Resumen del algoritmo diagnóstico de la localización de la vesícula gestacional.....	24
Fig. 6. Fórmula del cálculo de Índice de Superficie Corporal.....	34
Fig. 7. Árbol de decisión según la modalidad terapéutica.....	56
Fig. 8. Representación gráfica de la aplicación de los criterios de exclusión sobre la población.....	59
Fig. 9. Distribución de los antecedentes obstétricos en la muestra.....	60
Fig. 10. Síntoma predominante de consulta.....	63
Fig. 11. Frecuencia de aparición de dolor abdominal.....	64
Fig. 12. Distribución de frecuencias en función de la localización del embarazo ectópico.....	64
Fig. 13. Algoritmo de distribución de los casos en nuestra población según resultados terapéuticos.....	65
Fig. 14. Distribución de las frecuencias de abordaje quirúrgico.....	66
Fig. 15. Distribución de los casos en función de la respuesta al tratamiento médico.....	67
Fig. 16. Distribución de la causas de visita a Urgencias.....	70
Fig. 17. Distribución de la población según el logro de gestación post-ectópico.....	71
Fig. 18. Evolución de las cifras mediana de β HCG en los días 1º, 4º y 7º tras tratamiento médico.....	72
Fig. 19. Relación entre la respuesta al tratamiento médico y el futuro genésico.....	82
Fig. 20. Relación entre la edad y la respuesta al tratamiento.....	83
Fig. 21. Relación entre el grupo etario y la respuesta al tratamiento médico.....	84
Fig. 22. Relación entre la amenorrea y la respuesta al tratamiento.....	85
Fig. 23. Relación existente entre la presencia del dolor abdominal y la respuesta al tratamiento.....	86
Fig. 24. Relación existente entre las características del dolor abdominal y la respuesta al tratamiento.....	86
Fig. 25. Curva ROC valor crítico de β HCG inicial.....	87

Fig. 26. Asociación entre la determinación inicial de β HCG > 2.000 U/L y la respuesta al tratamiento médico.....	88
Fig. 27. Relación entre la evolución de los valores plasmáticos de β HCG y la respuesta al tratamiento médico.	90
Fig. 28. Relación entre la respuesta al tratamiento y el aumento relativo de la β HCG en el control del cuarto día.....	91
Fig. 29. Relación entre la respuesta al tratamiento y ausencia de descenso relativo del 15% en el control del séptimo día.....	91
Fig. 30. Curva ROC del descenso relativo de la β HCG en el cuarto día.....	92
Fig. 31. Relación entre el éxito terapéutico y el descenso relativo de la β HCG en el 4º día post-tratamiento $\geq 20\%$	93
Fig. 32. Curva ROC del incremento relativo de la β HCG en el cuarto día.....	94
Fig. 33. Relación entre el éxito terapéutico y el incremento relativo de la β HCG en el 4º día post-tratamiento $\geq 42\%$	95
Fig. 34. Distribución en pirámides poblacionales comparando la población de mujeres en edad fértil de Alcorcón con nuestra muestra. (Datos obtenidos del INE 2008).....	108
Fig. 35. Aplicación del Modelo 1 en una población dada de 10.000 embarazos ectópicos tratables.....	135
Fig. 36. Aplicación del Modelo 2 en una población dada de 10.000 embarazos ectópicos tratables.....	136
Fig. 37. Aplicación del Modelo 3 en una población dada de 10.000 embarazos ectópicos tratables.....	136
Fig. 38. Aplicación del Modelo 1 en una población dada de 10.000 embarazos ectópicos tratables.....	137
Fig. 39. Propuesta de modificación del algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico post-Metotrexate.....	139

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS:

1D: Dosis simple de Metotrexate con resolución favorable.

1D Qx: Dosis simple de Metotrexate que fracasa y precisa cirugía.

2D: Dosis simple de Metotrexate que fracasa pero cumple criterios de proseguir tratamiento médico (resolución con dos dosis).

2D Qx: Fracaso de la segunda dosis de tratamiento médico con Metotrexate, cuya única posibilidad es la resolución quirúrgica.

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AE: Auxiliar de enfermería.

ASRM: American Society for Reproductive Medicine.

βHCG: Fracción β de la hormona coriónica humana.

BOE: Boletín Oficial del Estado.

CEMACH: Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.

DE: Desviación estandar.

DES: Dietilestilbestrol.

DIU: Dispositivo intrauterino.

DUE: Diplomado universitario en enfermería.

E: Especificidad.

EE: Embarazo Ectópico.

EIP: Enfermedad inflamatoria pélvica.

ESEP: European Surgery in Ectopic Pregnancy.

ETS: Enfermedad de transmisión sexual.

FI: Fosa iliaca.

FIV: Fecundación in-vitro.

FSH: Hormona folículo estimulante.

FUR: Fecha de última menstruación.

GIU: Gestación intrauterina.

HCG: Hormona coriónica humana.

HUFA: Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

IA: Inseminación artificial.

IC: Intervalo de confianza.

ILE: Interrupción legal del embarazo.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

ISUOG: International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo.

LCF: Latido cardíaco fetal/embrionario.

LH: Hormona luteinizante.

MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report.

MTX: Methotrexate.

n: Tamaño muestral.

OTB: Obstrucción tubárica bilateral.

PA: Personal de apoyo (celador).

PUL: “*Pregnancy of unknown location*”, o gestación incipiente de localización incierta.

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

RESUMEN

- INTRODUCCIÓN:

El embarazo ectópico es una entidad obstétrica que se produce por la nidación del huevo fecundado fuera de la cavidad uterina, más frecuentemente en la trompa de Falopio, y es responsable de cuadros clínicos graves como hemorragias, pérdidas embrionarias e incluso muertes maternas.

El mecanismo etiopatogénico del embarazo ectópico es multifactorial y no del todo conocido en la actualidad. A lo largo de la Historia los factores que de forma individual se han relacionado con un incremento del riesgo de nidación ectópica han sido distribuidos en tres grupos en función de su mecanismo de acción, distinguiendo entre alteraciones tubáricas, ováricas, u hormonales.

Ya que la clínica y la exploración física, aun siendo útiles para establecer una sospecha diagnóstica, suelen resultar insuficientes para llegar al diagnóstico de embarazo ectópico, los pilares básicos que fundamentan el diagnóstico de esta enfermedad, son la ecografía transvaginal y la determinación analítica de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana plasmática (β HCG).

En la actualidad existen distintas modalidades terapéuticas cuya elección, para alcanzar el tratamiento individualizado que mejor se ajuste a las necesidades de la paciente, viene influida por diversos factores, como son la edad de la paciente, su paridad anterior, su deseo genésico futuro, el estado de la trompa de Falopio afecta, de la trompa contralateral, y/o los títulos de β HCG plasmática. El tratamiento puede ser expectante, médico o quirúrgico. En cuanto a la vía de abordaje en los casos quirúrgicos, laparoscópico versus laparotómico, ésta dependerá de la estabilidad hemodinámica, localización de la masa, accesibilidad operatoria (presencia de adherencias...etc), o potenciales dificultades en lograr hemostasia, entre otros.

- JUSTIFICACIÓN:

La elevada incidencia y aún existente mortalidad del embarazo ectópico, así como la ausencia de criterios uniformes para su manejo clínico y gestión eficiente, hacen necesario un análisis que nos permita identificar las líneas de actuación más adecuadas para lograr adecuarnos a las necesidades clínicas y económicas de nuestra población.

- **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

HIPÓTESIS: Existe una línea de tratamiento del embarazo ectópico más eficiente, y unos factores condicionantes de su consecución que son identificables.

OBJETIVO PRINCIPAL:

El principal objetivo de este estudio es identificar esta línea terapéutica así como sus factores determinantes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir la distribución de los casos en función de la vía diagnóstica y el tratamiento del embarazo ectópico, además de sus características clínicas, diagnósticas y evolutivas.
2. Realizar un estudio económico sobre el diagnóstico y tratamiento del embarazo ectópico.
3. Determinar los factores que puedan mejorar los resultados del manejo diagnóstico-terapéutico del embarazo ectópico de forma que sea posible establecer las líneas de actuación más eficientes ante esta enfermedad.

- **MATERIAL Y MÉTODOS:**

- Diseño del estudio: Estudio de cohortes retrospectivo.

En una primera fase se realizó un análisis descriptivo sobre todas las mujeres sometidas a tratamiento tras diagnóstico de embarazo ectópico tubárico susceptible de tratamiento durante el periodo de estudio.

El análisis descriptivo nos permitió reconstruir el algoritmo terapéutico que resume la distribución de las pacientes según las distintas modalidades terapéuticas recibidas y la respuesta ante éstas. Tomando como base este algoritmo llevamos a cabo un estudio económico, coste-efectividad, en busca de la opción terapéutica más eficiente y con menor morbilidad.

Finalmente, con el objetivo de identificar los factores que intervienen en la respuesta al tratamiento, se compararon las mujeres con éxito terapéutico en la línea terapéutica más eficiente y aquellas con fracaso como resultado.

- Periodo de estudio: Desde el 1 de Enero de 2002 hasta el 31 de Diciembre de 2009.
- Población de estudio: Mujeres diagnosticadas de embarazo ectópico tubárico y sometidas a tratamiento durante el periodo de estudio, en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
- Variables de estudio: Dependientes (variables de morbi-mortalidad y resultado terapéutico).Independientes (epidemiológicas, relacionadas con los antecedentes médico-quirúrgicos de las pacientes, su sintomatología, pruebas complementarias, tipo de tratamiento recibido y evolución del mismo) .
- Análisis estadístico: En el análisis descriptivo, las variables categóricas se presentan con su distribución de frecuencias e IC al 95% y las cuantitativas con medidas de posición (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según distribución de la variable. Las variables cualitativas se compararon mediante el *test de Chi²* o *prueba exacta de Fisher*, en el caso de que más de un 25% de los valores esperados fuesen menores de 5. Para las variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba *t de Student* o en caso de distribuciones no normales, el test de *U de Mann-Whitney* o el test de *comparación de medianas*. Se llevó a cabo un análisis de *Regresión Logística* para determinar los modelos más coste-eficientes y se utilizaron curvas *ROC* (Receiver Operating Characteristic) para estudiar los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad.

El nivel de significación utilizado en todos los contrastes de hipótesis fue del 0,5. El análisis estadístico fue realizado con los programas SPSS para Windows (versión 18.0.1, Chicago, IL), Epidat (versión 3.1) y MedCalc (versión 7.3.0.1)

- **RESULTADOS:**

La opción terapéutica más económica es la cirugía laparoscópica, es cierto que el tratamiento con Metotrexate posee menores costes directos pero sus elevados costes indirectos hacen que los costes globales sean superiores aunque muy cercanos a los de la solución quirúrgica. No obstante, el fracaso del tratamiento médico con Metotrexate supone un incremento en los costes globales, llegando incluso a duplicarse. De ahí la

importancia de identificar los factores predictivos del éxito/fracaso terapéutico para lograr una correcta selección de los candidatos a tratamiento.

Del estudio de morbi-mortalidad se extrae que la opción terapéutica con menos complicaciones es el tratamiento médico.

Ante estos datos consideramos que el tratamiento de elección para el embarazo ectópico tubárico no complicado es el tratamiento médico con Metotrexate en dosis simple.

El dolor abdominal, la $\beta\text{HCG} \geq 2.000 \text{ U/L}$ ambos en el día del diagnóstico, y el incremento relativo de βHCG en el cuarto día post-Metotrexate $\geq 42\%$ se muestran como los principales factores asociados al fracaso de la terapia médica.

Combinando estos factores se construyeron 4 modelos clínico-analíticos y mediante un análisis multivariante asociado a los datos del análisis económico se obtuvo el modelo predictivo clínico-analítico más eficiente. Éste consiste en que las pacientes que en el control analítico del cuarto día experimentan un incremento relativo $\geq 42\%$ en los valores plasmáticos de la βHCG , y valorando retrospectivamente la βHCG en el día del diagnóstico ésta fuera $\geq 2.000 \text{ U/L}$, presentan un riesgo de fracaso de la terapia 10 veces mayor que en ausencia de estos criterios.

- DISCUSIÓN:

El interés del modelo clínico-analítico hallado reside en su fácil aplicación, elevado poder de clasificación e intensa repercusión en el plano económico.

Así podríamos resumir que en las pacientes que experimenten un incremento relativo de las cifras plasmáticas de βHCG en el cuarto día tras la administración del Metotrexate igual o superior al 42%, que además presentaran valores de βHCG iguales o superiores a 2.000 UI/L en el diagnóstico, cabe esperar que la terapia médica con Metotrexate fracase y por tanto en estos casos corresponderá realizar un cambio de estrategia (Figura 39).

Consideramos igualmente que este cambio debe consistir en la resolución quirúrgica, ya que ante el fracaso terapéutico no se van a encontrar diferencias en la fertilidad futura de la paciente entre seguir con Metotrexate u optar por la cirugía, sí se van a minimizar las complicaciones y/o secuelas, y en adición se producirá un menor consumo de recursos económicos.

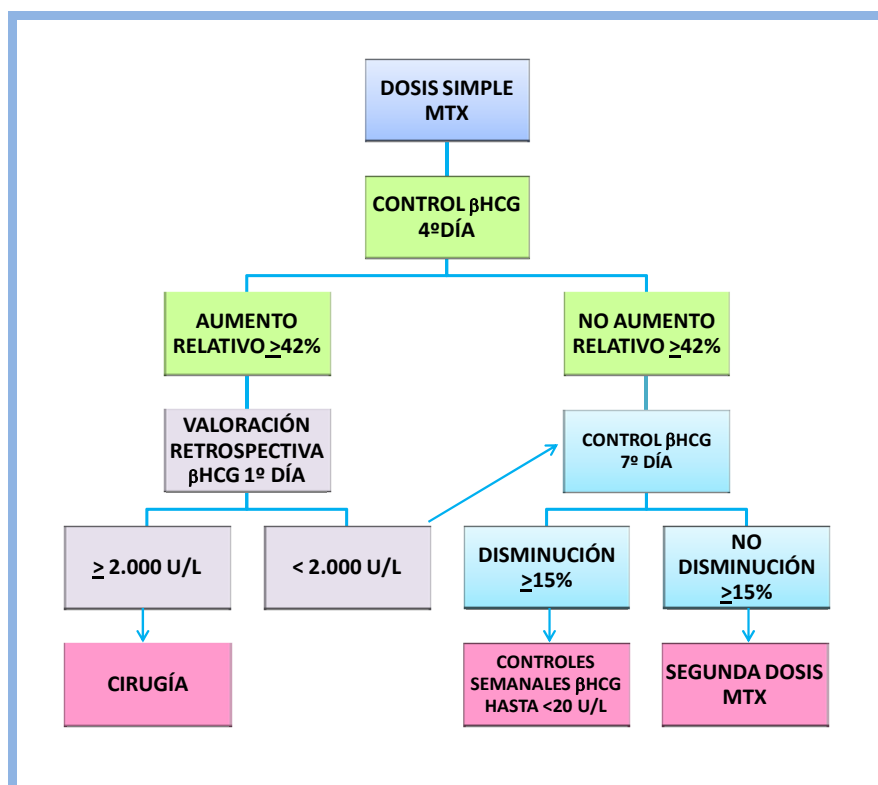


Fig. 39. Propuesta de modificación del algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico post-Metotrexate.

La aplicación de éste modelo sobre una cohorte de 10.000 embarazos ectópicos tubáricos susceptibles de tratamiento, constituiría un ahorro de aproximadamente 90.000€ comparando con los protocolos vigentes en la actualidad.

- **CONCLUSIONES:**

1. Existe una línea terapéutica más eficiente para el embarazo ectópico, que consiste en el tratamiento médico con Metotrexate en dosis única.

El tratamiento médico con Metotrexate en dosis única constituye la opción terapéutica con menores costes directos, y la segunda en costes globales, inmediatamente tras la

cirugía mínimamente invasiva. Además el tratamiento médico en dosis simple constituye la modalidad terapéutica con menor morbilidad y mayor tasa de gestación intrauterina evolutiva.

2. El fracaso del tratamiento médico con Metotrexate en dosis única supone un significativo incremento de los costes, y además, en los casos en que precisa resolución quirúrgica, un aumento de las complicaciones y empeoramiento del futuro reproductivo. Por este motivo es de vital importancia identificar los factores vinculados al fracaso del tratamiento médico.

3. Entre los factores que han mostrado relación con la respuesta al Metotrexate se encuentran el dolor abdominal, el diámetro de la masa ectópica, el diagnóstico ecográfico de un pseudosaco, los niveles plasmáticos de β HCG iniciales, y la variación relativa de las cifras de β HCG en el cuarto día tras el inicio de la terapia.

4. Entre estos factores destacamos por su intensa asociación al fracaso terapéutico:

- La presencia de dolor abdominal en el día del diagnóstico.
- La cifra de β HCG plasmática en el día del diagnóstico igual o superior a 2.000 UI/L.
- El aumento relativo de los valores de β HCG plasmática en el cuarto día post-tratamiento igual o superior a un 42%.

5. En aquellos casos en que la paciente sometida a tratamiento médico con Metotrexate presente un incremento en la determinación de la β HCG plasmática del cuarto día mayor o igual al 42%, y en el día del diagnóstico los niveles séricos de la β HCG hubiesen sido mayores o iguales a 2.000 UI/L, recomendaríamos interrumpir el protocolo de seguimiento ambulatorio y optar por resolución quirúrgica, para minimizar costes y disminuir la morbilidad, dada la alta probabilidad de fracaso del tratamiento médico.

6. El descenso de la β HCG en el cuarto día igual o superior al 20% constituye un factor de buen pronóstico en cuanto al resultado terapéutico. Sería interesante realizar estudios en el futuro que permitan plantear cambios en el protocolo de seguimiento ambulatorio, para minimizar los costes sin aumentar la morbilidad.

INTRODUCCIÓN

El embarazo ectópico (EE) es una entidad obstétrica que se produce por la nidación del huevo fecundado fuera de la cavidad uterina¹ más frecuentemente en la trompa de Falopio, y es responsable de cuadros clínicos graves como hemorragias, pérdidas embrionarias e incluso muertes maternas.

El EE ocurre cuando el blastocisto en desarrollo se implanta en un lugar diferente a la mucosa endometrial. En condiciones normales, las trompas deben ofrecer un ambiente que asegure un transporte adecuado en cuanto al mantenimiento y desplazamiento del óvulo, espermatozoides y finalmente del cigoto. El fracaso de este proceso compromete la función reproductora, pudiendo ocasionar infertilidad y EE.

Más del 95% de los casos de EE se localizan en la trompa de Falopio^{1,2}. Un 2.5% son de implantación cornual y el 2,5% restante corresponde a aquellos casos de localización ovárica, cervical o abdominal, habiendo sido descritas gestaciones de localización retroperitoneal³, esplénica o hepática⁴.

Aunque se trata de procesos muy infrecuentes, existe la posibilidad de gestación tubárica bilateral^{5,6} o de la coincidencia de un EE con otro intrauterino, también llamado embarazo heterotópico⁷.

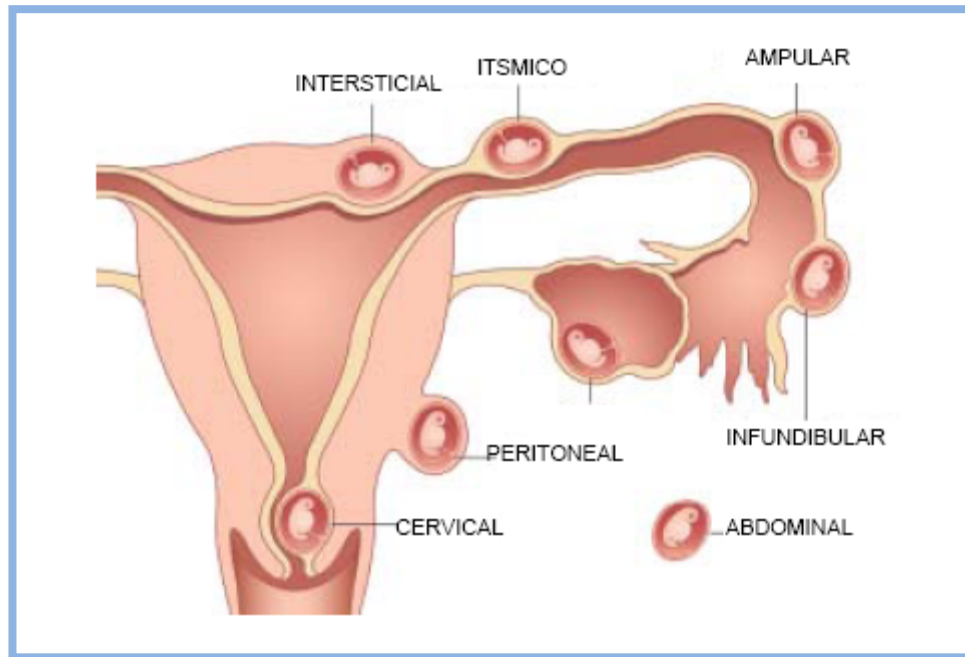


Fig. 1. Imagen anatómica de los distintos implantes extrauterinos⁸.

1.1. RECUERDO HISTÓRICO:

El EE es conocido desde hace miles de años; de hecho fue descrito por primera vez en el año 963 por Albucasis⁹. El primer tratamiento por implantación extrauterina reflejado en la literatura fue documentado por la London Society of Physicians en 1759 y fue realizado por Huck, un cirujano de la armada de Estados Unidos, el cual había diagnosticado adecuadamente una gestación ectópica, que “trató quirúrgicamente extrayendo el feto macerado del abdomen por una laparotomía, rodeado de gran cantidad de pus y sin que se pudieran encontrar restos de placenta”¹⁰.

Durante el siglo XIX los avances en los conocimientos médicos, gracias a trabajos como los desarrollados por Charles Meigs, convirtieron al EE en una entidad potencialmente curable¹¹. Sin embargo, era aun considerado un grave problema con elevadas tasas de mortalidad. Esta percepción se ha mantenido hasta la actualidad,

aunque hoy día los progresos técnicos y científicos posibilitan un diagnóstico precoz, y manejo conservador, en pacientes con mínimos síntomas.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA:

1.2.1. INCIDENCIA:

La incidencia puede ser expresada de diferentes formas; relacionando el número de gestaciones ectópicas con el número total de embarazos, de partos, de mujeres en edad fértil (15-44 años) o de mujeres que consultan en Urgencias por complicaciones del primer trimestre del embarazo, como denominador. Dada la dificultad existente para reflejar de forma fiable el número de embarazos o de partos, es más frecuente el uso de mujeres fértiles a la hora de comparar poblaciones¹².

El número de EE aumentó de forma dramática en la segunda mitad del siglo XX en la mayoría de los países desarrollados^{13,14}. Estados Unidos fue un ejemplo de este fenómeno, donde la incidencia del EE entre 1970 y 1992 se multiplicó por seis¹⁵. El auge de la incidencia se vio fuertemente influido por el incremento de los factores de riesgo del EE¹⁶, de las técnicas de reproducción asistida (TRA)¹⁷, y la mejora en el diagnóstico de esta patología¹⁸. Así la tasa de EE oscilaba entre 90 y 175 por cada 100.000 mujeres en edad fértil^{19,20} o, tal y como plantea el Documento de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)²¹, entre 2,8 y 4,5 EE por 1.000 embarazos. Las cifras españolas eran levemente superiores a las que se citaban en Francia, de 2,1 por cada 1.000 embarazos^{22,23}, pero muy por debajo de los valores atribuidos a Estados Unidos, que en 1992 presentaba alrededor de 18 EE por cada 1.000 embarazos²⁴.

La tendencia ascendente se interrumpió, en la década de los noventa, estabilizándose la incidencia del EE²⁵; de hecho el trabajo desarrollado por Coste y sus colaboradores muestra una incidencia de 96,4 EE por cada 100.000 mujeres en edad fértil en 1992, frente a 95,6 en 2002¹⁶.

En las dos últimas décadas parece que se está produciendo un nuevo incremento en la incidencia del EE. Según la literatura, en la actualidad, entre 175 y 200 de cada 100.000 mujeres entre 15 y 44 años padecen un EE^{16,24}. Más aún, conforme muestra la revisión realizada en Mayo de 2011 por Tulandi, el EE es la causa subyacente en el 6-16% de las mujeres que consultan en Urgencias por sangrado vaginal, dolor, o ambos síntomas, durante el primer trimestre de la gestación^{18,26}. Esto supone un consumo importante de recursos, de hecho el coste estimado del manejo de la gestación ectópica en 1990 en Estados Unidos fue de 1 billón de dólares americanos¹⁷⁸.

1.2.2. MORTALIDAD:

Afortunadamente, a pesar de los cambios en la incidencia de esta entidad, las tasas de mortalidad se han mantenido estáticas²⁷ o incluso en descenso^{28,29}.

Antes de los años setenta el 80% de los EE eran diagnosticados una vez complicados, con el consiguiente incremento de su morbi-mortalidad. Hoy en día, como refleja la figura 2, el avance de las técnicas diagnósticas permite que más del 80% de los EE sean detectados antes de su ruptura³⁰, generando un importante descenso de las tasas de mortalidad.

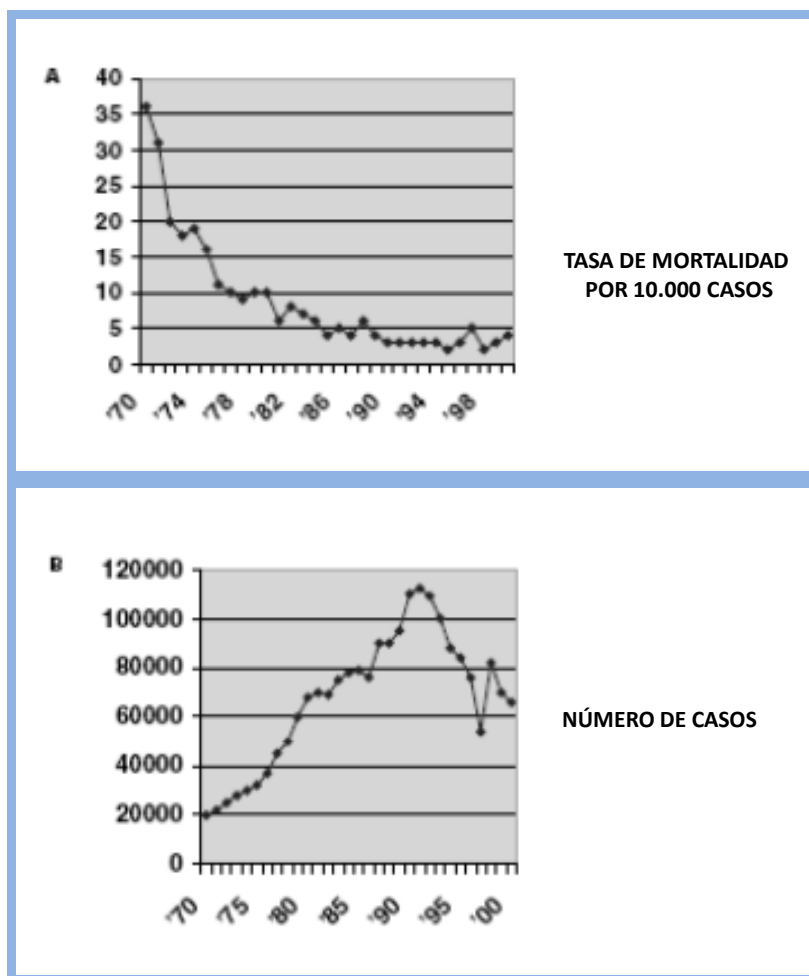


Fig. 2. Descenso de la mortalidad (A) a pesar del incremento de la incidencia del EE (B)²⁸.

Sin embargo el EE representa la principal causa de mortalidad en el primer trimestre del embarazo, y se considera que entre el 3-9% de las muertes maternas durante la gestación se producen por implantación extrauterina³⁰⁻³².

En la séptima edición del CEMACH (Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom) Lewis afirma que 1/300.000 EE encontrará la muerte³¹, representando así el 0,5-0,6% de todos los embarazos de Reino Unido. Las cifras presentadas por el MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) de Estados Unidos son similares aunque algo más llamativas, con un 0.5 de muertes por cada 10.000 EE lo que constituye el 3-4% de las muertes ocurridas durante la gestación²⁹.

Es por esto que el mayor reto de la práctica médica moderna consiste en alcanzar un diagnóstico y tratamiento precoces, tratando de minimizar el número de intervenciones en pacientes cuyo tratamiento podría haber sido conservador.

No debemos olvidar que los estudios sobre poblaciones deben ser analizados cautelosamente; los grupos poblacionales a lo largo de la geografía son heterogéneos, y existe el peligro de que determinados factores actúen como factores de confusión en el análisis de otros. La comprensión de los datos epidemiológicos y su aportación a la práctica médica, precisa un esclarecimiento detallado sobre la forma de recogida de los datos, los métodos de estudio empleados, y el modo de redactar los resultados obtenidos. La determinación de estos elementos y el entendimiento de los factores de riesgo, permitirán al facultativo identificar aquellas mujeres que se encuentran bajo el riesgo de una nidación extrauterina, así como de plantear un plan de actuación más temprano, que probablemente reduzca la morbi-mortalidad que se le asocia al EE.

1.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA:

El mecanismo etiopatogénico del EE es multifactorial y no del todo conocido en la actualidad, siendo su investigación compleja. Esto se debe a que no existen modelos experimentales animales apropiados para su estudio ya que el embarazo extrauterino es infrecuente en animales, y no nos es posible realizar comparación entre las trompas de Falopio de pacientes con EE y las de mujeres sanas por las evidentes limitaciones éticas.

A lo largo de la Historia los factores que de forma individual se han relacionado con un incremento del riesgo de nidación ectópica han sido distribuidos en tres grupos en

función de su mecanismo de acción, distinguiendo entre alteraciones tubáricas, ováricas, u hormonales.

1.3.1. FACTORES TUBÁRICOS:

Toda anomalía en la morfología o funcionamiento de la trompa de Falopio puede causar un EE. En condiciones normales el óvulo es fecundado por el espermatozoide en la trompa y posteriormente es transportado a través de esta misma hasta el útero donde se produce la implantación. La literatura refleja la creencia de que la principal causa de implantación extraútero es la presencia de alteraciones en la mucosa tubárica, que producen obstrucciones en la luz de la misma, o atraen al cigoto a una implantación anómala¹. Las alteraciones en la mucosa poseen generalmente un origen infeccioso, quirúrgico y menos frecuentemente tóxico (dietilestilbestrol o DES)^{18,30}.

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) suponen un riesgo aumentado de EE, así como el inicio precoz de la actividad sexual y la promiscuidad. La causa infecciosa más reconocida es la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)³³. En España investigaciones como la de Salazar y sus colaboradores, encuentran este antecedente infeccioso entre el 5,7-9,8% de sus pacientes³⁴. El vínculo es aún más claro en los casos de clamidiasis, gonococia y, previamente a la década de los setenta, la tuberculosis³⁵. Algunos autores afirman que presentar serología positiva para *Chlamydia Trachomatis* supone un incremento en el riesgo de presentar un EE que es 3-4 veces mayor que el de la población sana. Además esta asociación se ve respaldada por el declive en la incidencia de la gestación ectópica coincidente en el tiempo con el descenso en la prevalencia de infección por chlamydia, propiciada por su correcto diagnóstico y tratamiento²⁵.

Dentro de las anomalías tubáricas, según apunta el Documento de Consenso de la SEGO²¹, tienen especial importancia las producidas por la cirugía tubárica reparadora o en las obstrucciones tubáricas con fines de esterilización. En el caso de la esterilizaciones, se refieren entre un 4-8,5% de EE ulteriores principalmente por ligaduras-obstrucciones incompletas, repermeabilización de la luz, o desarrollo de fístulas. De hecho el 30% de los embarazos que acontecen por fracaso de una obstrucción tubárica son EE³⁶. En el caso de la cirugía reparadora, cabría destacar que multiplica por cinco el riesgo de padecer un EE, pero debemos tener en cuenta estos datos con cautela ya que las trompas que son sujeto de intervención son estructuras, por lo general, dañadas con anterioridad. En mujeres con antecedente personal de EE, se ha detectado un riesgo del 12-18% de recurrencia de la misma, y además el riesgo se ve acrecentado con cada gestación extrauterina, sucesivamente ^{37,38}

Otras cirugías que también se han visto relacionadas con la etiopatogenia del EE, son las realizadas sobre órganos abdominales (apendicectomía³⁹, colecistectomía...) o pélvicos como la cesárea^{40,41}.

La evidencia de anormalidad morfológica a nivel de la trompa de Falopio permanece ausente, no obstante, en muchos casos de EE; en estas mujeres el origen de su implantación anómala suele encontrarse en una disfunción de la musculatura lisa tubárica y, por tanto, del transporte a su través. La perturbación del transporte tubárico se encuentra ligada al uso de contraceptivos hormonales, los dispositivos intrauterinos (DIU) y el tabaquismo principalmente¹⁸.

El tabaquismo, considerado un factor predisponente especial, parece estar asociado a la merma de la respuesta inmunitaria que predispone a la EIP y el debilitamiento del peristaltismo de la trompa que conlleva la nicotina⁴². Los trabajos de Nusbaum en el año 2000 detectaron un riesgo dos veces mayor de EE en la mujer fumadora⁴³, mientras que otros autores destacan una relación dependiente de la dosis, encontrando que el riesgo de padecer un EE, se multiplica por 3,7 cuando se superan los veinte cigarrillos diarios^{44,45}.

1.3.2. FACTORES HORMONALES:

Normalmente los estrógenos estimulan la actividad eléctrica muscular y la progesterona por el contrario tiene una acción inhibidora, por tanto la ruptura del equilibrio entre las concentraciones de estrógenos y progestágenos puede conducir a una disfunción del transporte dentro de la trompa. Así una elevación de la concentración de estrógenos, por ejemplo en pacientes sometidos a estimulación ovárica en programas de fertilidad como la fecundación in vitro (FIV) o la inseminación artificial (IA), o tras administración de la píldora postcoital, genera un espasmo tubárico y dificulta el transporte de un potencial cigoto. Fernández halló que la posibilidad de un EE tras la estimulación ovárica, es cuatro veces mayor, independientemente de otros factores de infertilidad, enfermedades de transmisión sexual o patología tubárica⁴⁶. La misma base fisiopatológica favorecería la producción de gestaciones heterotópicas⁴⁷.

Por el contrario un incremento de progestágenos relajaría de manera excesiva la musculatura lisa de la trompa reteniendo los espermatozoides, el óvulo o el huevo fecundado favoreciendo un EE⁴⁸.

1.3.3. FACTORES OVULARES:

Procesos como la hiperestimulación ovárica o las técnicas de reproducción asistida podrían ser incluidos en este epígrafe; de hecho la primera gestación obtenida por FIV fue un EE^{38,49}.

Las alteraciones embrionarias han sido igualmente analizadas como posibles inductoras de EE ante la ausencia de factores de riesgo en determinadas pacientes, pero no se ha identificado una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas en comparación con gestaciones intrauterinas⁵⁰.

1.3.4. EDAD MATERNA:

Uno de los primeros factores de riesgo en conocerse fue la edad materna; actualmente sabemos además, que el EE se presenta con una frecuencia tres veces superior en el grupo etario que abarca a las mujeres entre 35-44 años, si lo comparamos con el de 15-24 años^{51,52} sin que el mecanismo fisiopatológico haya quedado esclarecido por completo⁴⁴, aunque algunos autores apuntan que se trata de un reflejo del acumulo de factores de riesgo a lo largo del tiempo⁵².

Para finalizar con los factores de riesgo, en general puede decirse que la mayoría de los métodos anticonceptivos (combinados hormonales orales, DIU, duchas vaginales, etc.) independientemente de su mecanismo de acción, son igualmente efectivos en la reducción del número de gestaciones tanto extra como intrauterinas; sin embargo cuando la gestación se alcanza como producto de un fallo contraceptivo el riesgo de una implantación extrauterina es significativamente mayor⁵³.

Tabla 1. Principales factores de riesgo del EE^{15,18,44}.

GRADO DE RIESGO	FACTOR DE RIESGO	ODDS RATIO
ALTO RIESGO	Embarazo ectópico previo	9,3 – 47
	Cirugía tubárica	6 – 11,5
	Ligadura tubárica	3 – 139
	Patología tubárica	3,5 – 25
	Exposición a DES intraútero	2,4 – 13
	Uso de DIU	1,1 – 45
MODERADO	Infertilidad	1,1 – 28
	Cervicitis	2,8 – 3,7
	Historia de EIP	2,1 – 3
	Promiscuidad sexual	1,4 – 4,8
	Tabaquismo activo	2,3 – 9
BAJO	Cirugía pélvica/abdominal	0,93 – 3,8
	Duchas vaginales	1,1 – 3,1
	Inicio actividad sexual precoz (<18 años)	1,1 – 1,5

DES: Dietilestilbestrol, DIU: Dispositivo intrauterino, EIP: Enfermedad inflamatoria pélvica.

1.4. CLÍNICA:

No existen signos ni síntomas específicos o patognomónicos del EE, los cambios que experimenta la mujer son los propios del embarazo, generalmente asociados a los derivados de la interrupción de la gestación o la ruptura de la estructura que la asienta.

La diversidad de la sintomatología viene determinada principalmente por la localización del huevo fecundado en relación con la trompa, de modo que cuanto más próxima al útero es la implantación mayor es la capacidad de desarrollo de la gestación. Así los ectópicos ampulares que constituyen el 70% del total de los EE, raramente sobreviven más allá de las cinco o seis semanas dando lugar a un aborto tubárico o la ruptura tubárica con sus consiguientes signos y síntomas. En cambio las gestaciones cornuales (gracias a las fibras miométriales), poseen un mayor potencial de crecimiento, de modo que permanecen silentes por más tiempo, hasta que el embrión es detectado ecográficamente o la ruptura tubárica repentina acontece⁵⁴.

La historia natural del EE viene dada por el avance de la gestación que genera erosión de los vasos más cercanos por invasión del tejido trofoblástico y por ello la ruptura de la trompa (o de la estructura base del implante), hemorragia y dolor abdominal.

1.4.1. EE NO COMPLICADO:

La triada clínica típica del EE es: amenorrea, metrorragia y dolor abdominal. No obstante, es frecuente la ausencia de algunos de estos síntomas e incluso en el 40-60% de los casos, el proceso es asintomático⁵⁵.

- La amenorrea no siempre es detectada por la paciente ya que puede ser encubierta por hemorragias siendo confundidas con la menstruación. En cualquier caso suele ser de corta duración, sin extenderse más allá del primer trimestre, más frecuentemente entre la sexta y octava semana, salvo en casos excepcionales.

- La metrorragia se produce como consecuencia del estímulo hormonal sobre el endometrio en el que se desarrolla la reacción decidua. La mayoría de los EE se manifiestan inicialmente con una metrorragia escasa, recidivante, oscura, de inicio coincidente con su primera falta de menstruación. La cantidad es variable, en aquellas en que es de mayor intensidad puede pasar por una amenaza de aborto o una interrupción de la gestación.

- La presencia de dolor abdominal es variable y depende del momento evolutivo. Suele ser de inicio hipogástrico, percibido por la paciente como una molestia inespecífica, sorda. Su intensidad no se correlaciona con el tamaño de la masa ectópica⁵⁶, aunque representa el signo más sensible de predicción de rotura tubárica⁵⁷.

1.4.2. EE ACCIDENTADO:

Representan aproximadamente el 18% de los casos de EE¹⁹.

El avance del trofoblasto a través de la estructura que da cabida a la gestación así como el paso de sangre a través de las fimbrias a la cavidad abdominal, previas a la ruptura, ocasionan un agravamiento de la intensidad junto con lateralización del dolor que se puede hacer bilateral por irritación refleja. Una vez producida la lesión de continuidad en los tejidos, la hemorragia desencadena irritación del peritoneo y en función de su intensidad puede conducir a un cuadro de hipovolemia, shock, e incluso muerte^{29,31}.

El desarrollo de dolor abdominal súbitamente, de intensidad severa, acompañado de hipotensión, taquicardia y dificultad respiratoria nos debe orientar a la ruptura del EE. En estos casos al cuadro clínico puede unírsele estado nauseoso, con vómitos, diarrea o

tenesmo. Esta sintomatología de carácter inespecífico puede poner en compromiso el diagnóstico y por tanto la vida de la paciente, de hecho más de un tercio de las muertes acontecidas en Reino Unido por EE, durante 1998, se produjeron por demora u omisión del diagnóstico^{27,31}.

Dado que el diagnóstico precoz es de vital importancia para disminuir la morbi-mortalidad materna, será indispensable establecer diagnóstico diferencial con patologías cuya sintomatología simule la del EE como la amenaza de aborto, torsión ovárica, folículo hemorrágico, enfermedad inflamatoria pélvica, gastroenteritis aguda, o apendicitis aguda entre otras.

Los signos más comunes se encuentran en la exploración abdominal, el 90% de las pacientes refieren molestias a la palpación abdominal profunda, con irritación peritoneal en el 70% sobre todo en presencia de hemoperitoneo. El examen ginecológico es muy impreciso: la especuloscopia muestra la existencia o no de sangrado vaginal, la palpación bimanual carece de valor en las gestaciones ectópicas dado que suelen ser de pequeño tamaño y la amenorrea no suele hacer esperar úteros muy desarrollados, la movilización cervical acostumbra ser dolorosa pero esto no es específico del EE. Es por esto que en la práctica clínica moderna, donde el acceso al examen por ultrasonidos es una realidad, el diagnóstico es alcanzado gracias a la combinación de sospecha clínica y ejecución de pruebas diagnósticas complementarias que serán detalladas en los capítulos subsiguientes.

1.4.3. FORMAS ATÍPICAS DE EE:

- Embarazo cervical: Es una entidad muy infrecuente, que representa el 0,5% de todos los EE⁵⁸, con una incidencia que varía entre 1 de cada 2.500- 20.000 embarazos en función de la serie consultada^{59,60}. Se produce por la implantación y desarrollo de la vesícula gestacional en el canal cervical.

Su clínica es variable, desde una metrorragia de primer trimestre indolora, a una situación grave, de elevada mortalidad, por la invasión trofoblástica cervical que puede afectar a las arterias uterinas ocasionando una hemorragia masiva^{61,62}.

- Embarazo sobre cicatriz de cesárea: Hace referencia a la nidación del huevo fecundado sobre la cicatriz de cesárea previa. Su incidencia es también menor del 1%, se estima que ocurre en 1 de cada 1.800 gestaciones³⁰, y puede darse en mujeres con un único antecedente de cesárea⁶³. Su incidencia se encuentra en aumento a causa del incremento en la realización de cesáreas^{64,65}.

- Embarazo intersticial: Es la gestación implantada a nivel de la trompa de Falopio en el tercio más proximal o intersticial, muy cercano al útero donde comienzan a desarrollarse fibras miométriales, permitiendo que la vesícula gestacional se expanda de forma asintomática durante más tiempo. Constituyen el 2-5% de los embarazos tubáricos^{58,66,67}.

Presentan un 2,5% de mortalidad^{2,68}, su diagnóstico suele ser tardío, bien en el examen ecográfico o cuando se produce la rotura tubárica (entre la octava y decimosexta semana

de embarazo), con hemorragias copiosas debido al lugar de implantación cercano a las arterias ováricas y uterinas⁶⁹.

- Embarazo ovárico: Consiste en el implante en la superficie ovárica del EE, es relativamente infrecuente, representando el 0,5-1% de los EE (1 de cada 1.000 embarazos)³⁰. Su sintomatología es superponible a la del EE tubárico, aunque en el EE ovárico el hemoperitoneo y el abdomen agudo son más frecuentes⁷⁰.

- Embarazo abdominal: Su nombre hace referencia a la nidación a nivel de la cavidad abdominal, representa 1 de cada 10.000 embarazos^{71,72}.

Puede ocurrir por la implantación directa del blastocisto en el peritoneo (primario) o, más frecuentemente, por extrusión del embrión a través de la trompa de Falopio e implantación abdominal ulterior (secundario)⁷³.

Sus síntomas dependen del órgano en que asiente. Generalmente el EE progresa desapercibidamente por lo que el diagnóstico suele ser tardío, esta demora diagnóstica explica su elevada mortalidad, hasta ocho veces mayor que en los demás tipos de embarazo ectópico^{74,75}.

- Embarazo heterotópico: Dada su excepcionalidad muchas veces es olvidado fuera del espectro de sospecha diagnóstica, pero en la era de la reproducción asistida, la presencia de una gestación intrauterina no debe descartar la posibilidad de coexistencia con otra fuera del útero. Seeber y sus colaboradores consideran que la incidencia actual de la gestación heterotópica se encuentra alrededor de 1 de cada 40.000 embarazos en la

población normal y entre 1-3 de cada 100 mujeres sometidas a FIV^{8,73}, mucho mayor que la que era descrita en los años cuarenta que se encontraba alrededor de 1 de cada 30.000 embarazos⁷⁶. Probablemente este fenómeno se deba al creciente empleo de agentes inductores de la ovulación que multiplica la posibilidad superovulaciones, causando fluctuaciones hormonales que alteran la motilidad tubárica, y a la naturaleza invasiva propia de las TRA^{77,8,78}.

1.5. DIAGNÓSTICO:

Tradicionalmente el diagnóstico del EE ha sido clínico y en un estadio avanzado, por lo que su manejo solía ser quirúrgico y con confirmación diagnóstica mediante pieza anatomopatológica⁷⁹. En la actualidad los avances tecnológicos hacen posible un diagnóstico precoz menos invasivo, pero dado que las manifestaciones del EE muchas veces son inespecíficas, que un elevado porcentaje son asintomáticos, hasta en la mitad los factores de riesgo de EE no están presentes y que nuestro objetivo es un tratamiento lo más conservador posible, tendremos que esforzarnos por afinar en nuestro diagnóstico para lograr que éste sea precoz. Aun así se niega la existencia de beneficios médicos o económicos en el estudio de mujeres asintomáticas, incluso en mujeres con elevado riesgo de EE⁸⁰.

Ya que la clínica y la exploración física, aun siendo útiles para establecer una sospecha diagnóstica, suelen resultar insuficientes para llegar al diagnóstico de EE^{30,81,82}, los pilares básicos que fundamentan el diagnóstico del EE, son la ecografía transvaginal y la determinación analítica de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana plasmática (β HCG).

1.5.1. EE TUBÁRICO:

1.5.1.1. Diagnóstico ecográfico:

Gracias a los avances tecnológicos y a la formación en ecografía obstétrica es posible diagnosticar por imagen un EE en etapas cada vez más precoces. Los ultrasonidos han sido empleados como parte del algoritmo diagnóstico del EE desde los años cincuenta, sin embargo, en la actualidad constituyen el elemento esencial en el diagnóstico del EE. Es importante tener en cuenta que su sensibilidad diagnóstica depende del equipamiento así como de la habilidad del operador, de la coexistencia de otras patologías en genitales internos y de la vía de abordaje^{67,83}. La ecografía transabdominal raramente es determinante, la vía transvaginal, introducida a finales de la década de los sesenta, posibilita la adquisición de imágenes más nítidas de las estructuras de la pelvis y además permite la palpación de las vísceras abdomino-pélvicas bajo control visual, añadiendo datos clínicos sobre la repercusión del cuadro a la exploración radiológica. Hoy día se atribuye a la ecografía transvaginal una sensibilidad del 87-99% y una especificidad del 94-99% para diagnóstico del EE⁸⁴⁻⁸⁷. A pesar de todo esto, hasta un 15-35% de los EE no son identificables mediante ultrasonidos¹⁶⁷.

La evaluación ecográfica debe ser sistemática, siempre que la situación clínica de la paciente lo permita, y basada en la identificación positiva de una masa ectópica extrauterina o, en su ausencia, de signos indirectos de embarazo ectópico⁷³.

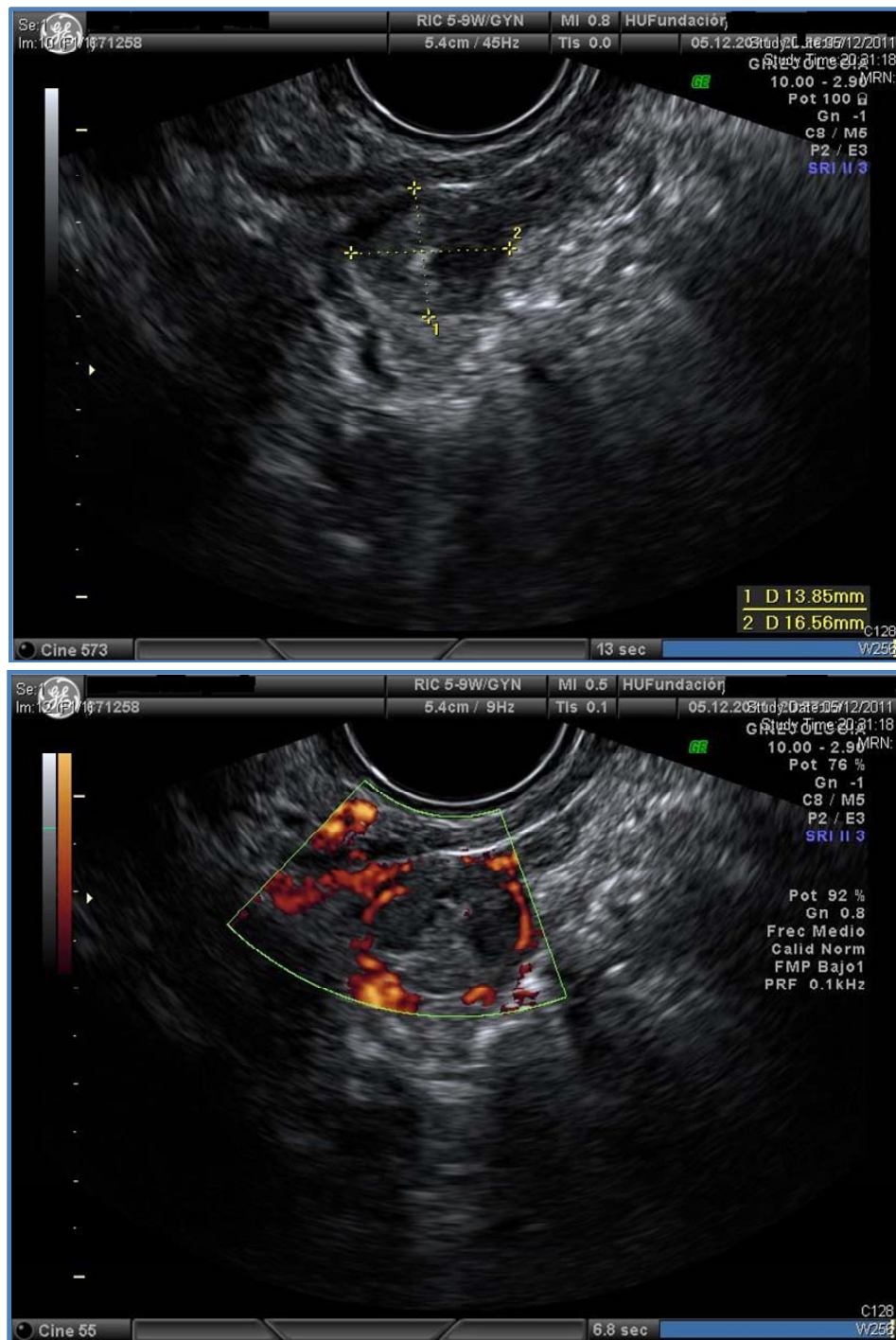
El EE en relación a su apariencia ecográfica, puede ser clasificado en cinco categorías:

- Saco gestacional extrauterino con embrión vivo.
- Saco gestacional extrauterino con embrión sin latido cardíaco identificable.
- Saco gestacional extrauterino que alberga vesícula vitelina, sin embrión.
- Saco gestacional extrauterino vacío.
- Pseudovesícula intrauterina.

- Signos ecográficos directos:

La imagen ecográfica más frecuente es una masa anexial independiente del ovario, es identificable en el 89-100% de las pacientes con EE, y es patognomónica de EE cuando porta en su interior un embrión vivo^{88,89}.

El segundo signo ecográfico más frecuente de EE es la aparición de un anillo anexial redondeado, bien definido, sonoluscente, de centro anecoico, rodeado de un halo hiperecogénico que corresponde al tejido trofoblástico. El conjunto posee aspecto de “*Donut*” y suele acompañarse de una corona vascular periférica o “*anillo de fuego*” como lo denominó por primera vez Pellerito⁹⁰, que corresponde a la corona trofoblástica manifiesta con Doppler color, con vasos de alta velocidad y baja impedancia²³. Será importante no confundir la corona trofoblástica con el cuerpo lúteo que también presenta vascularización periférica de baja impedancia⁹¹, pero la movilización con la sonda transvaginal del anejo hace que la imagen del cuerpo lúteo se mueva con el ovario⁶⁷.



Figs. 3 y 4: Diagnóstico ecográfico de embarazo ectópico. La primera imagen (3) muestra la imagen típica de “Donut”, y la segunda (4) el anillo vascular del trofoblasto.

Cabe recordar que la presencia de un saco gestacional intrauterino no descarta la existencia de un implante fuera de éste (embarazo heterotópico), sobre todo en casos de TRA ⁹².

- Signos ecográficos indirectos:

Ante la carestía de hallazgos de certeza, es necesario recurrir a signos ecográficos indirectos como los cambios producidos a nivel endometrial, o la presencia de líquido libre intrabdominal.

El EE induce variaciones en el endometrio muy similares a las que acontecen en una gestación intrauterina normal:

- En el 50% de los casos podemos observar un endometrio decidualizado que ecográficamente aparece como un endometrio engrosado e hiperecogénico.
- En un 10-20% de los EE se identifica un *pseudosaco gestacional*, imagen sonoluscente localizada centralmente en el endometrio y rodeada por un único anillo ecogénico⁹³, que representa realmente la presencia de líquido en el seno de un endometrio decidualizado. Para realizar un correcto diagnóstico diferencial, con una vesícula gestacional verdadera, ésta es excéntrica y en ella se identifican la *decídua vera* y la *decidua capsularis* formando dos anillos concéntricos que rodean el saco gestacional (signo de la “*doble decídua*”). Este signo puede observarse entre la quinta y la novena semanas de embarazo intrauterino evolutivo. El diagnóstico diferencial entre ambos es complicado en las fases precoces y la posibilidad de diagnósticos falsos positivos de EE aumenta^{94,95}.

El diagnóstico ecográfico de líquido libre en la cavidad peritoneal ocurre en el 56% de los casos⁹⁶. Su presencia en pacientes con sospecha de ectópico se correlaciona con la probable existencia de éste, aunque no es sinónimo de que el EE esté accidentado⁹⁷. El fluido puede provenir de la salida de sangre a través de las fimbrias en caso de aborto

tubárico, de la ruptura de la trompa u órgano que asienta el embarazo, o incluso de la ruptura del cuerpo lúteo^{96,98}.

La ausencia de imágenes ecográficas compatibles con una gestación intrauterina (GIU) o un EE es considerada una gestación incipiente de localización incierta o “*pregnancy of unknown location*” (PUL).

1.5.1.2. Determinaciones biológicas:

- Hormona gonadotropina coriónica humana:

La hormona gonadotropina coriónica humana (HCG) es una glicoproteína formada por dos subunidades, β y α . La subunidad β , que contiene 145 aminoácidos, es específica de la HCG. La fracción α posee 92 aminoácidos y es idéntica a la presente en las hormonas luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), y estimulante del tiroides (TSH)⁸¹.

Esencialmente, el origen de la HCG es el trofoblasto, no obstante, la HCG también puede ser producida por otros tejidos como la pituitaria y algunas neoplasias malignas.

La fracción β de la HCG constituye el principal reactivo empleado en las pruebas diagnósticas del embarazo. La determinación de sus valores plasmáticos nos sirve para confirmar la gestación, asesorar la vitalidad de la misma así como para orientarnos sobre la probable amenorrea^{99,100}. De hecho la β HCG plasmática ha sido identificada como el marcador sérico más demostrativo de la vitalidad trofoblástica¹⁰¹.

Existen autores que defienden una correlación entre los niveles séricos de β HCG y la identificación de la gestación por ecografía. A raíz de este pensamiento surge el término

de “*intervalo discriminatorio*” de la β HCG⁸². El intervalo discriminatorio se define como el valor plasmático de β HCG a partir del cual debería poder identificarse la GIU con ultrasonidos por vía transvaginal. La mayoría de las instituciones sitúa este valor entre 1.500 y 2.000 U/L otros autores incluso hasta 3.000 U/L^{83,102,103}.

- Ecografía transvaginal: Diagnóstica por sí misma. (Ectópico/GIU).
- Ecografía transvaginal: No concluyente: (PUL) → β HCG plasmática:
 - > 3.000 U/L: (Intervalo discriminatorio o “*discriminatory zone*”).
 - \leq 3.000U/L: β HCG/48h: Determinación de evolutividad de la gestación.

Fig. 5. Algoritmo diagnóstico de la localización de la vesícula gestacional.

Cuanto mayor es el límite máximo del intervalo discriminatorio, crece la especificidad diagnóstica reduciéndose el riesgo de interferir en una GIU, aunque incrementando la posibilidad de que sea ectópica y estemos retrasando su tratamiento⁸³. No debemos olvidar que la zona discriminatoria es dependiente de las habilidades del ecografista, la calidad del equipo de ultrasonidos, y de la coexistencia de otras patologías que puedan interferir en el diagnóstico como miomas, síndrome adherencial, o endometriosis, por ejemplo⁸³. Además en casos de alto riesgo de multiplicidad o de heterotópico (TRA) el uso del intervalo discriminatorio no será concluyente, ya que en estos casos las cifras de β HCG son superiores.

Todo esto hace que hoy en día se dé más peso a la tendencia evolutiva de la β HCG que a sus valores absolutos^{83,104-106,21}. Las cifras absolutas de β HCG no deben ser

considerados de forma aislada, para evitar errores diagnósticos debidos a una datación incorrecta del embarazo, la posible multiplicidad, o presencia de una gestación heterotópica^{81,107,108}.

Las células trofoblásticas sintetizan la β HCG y en las primeras semanas de una GIU normoevolutiva duplica sus cifras aproximadamente cada 48 horas^{56,109,110} (afirmación válida únicamente hasta valores de 10.000 U/L según la curva fisiológica de síntesis de la β HCG)¹⁰⁴. Esto se cumple incluso en gestaciones múltiples o tras TRA ya que el comportamiento de la gestación debe ser el mismo^{111,112}. Así, un incremento menor del esperado es altamente sugestivo de embarazo no viable (aborto o EE).

Kadar y Romero fueron los primeros en describir el mínimo incremento de β HCG plasmática que debería observarse cada dos días en una GIU normal, 66% para un intervalo de confianza (IC) del 85%¹¹³. Condous en 2004 publicaba el mismo resultado usando modelos de regresión logística para predecir el pronóstico de las PUL¹¹⁴. Posteriormente las investigaciones en este tema por otros grupos han ido redefiniendo este mínimo. Barnhart con el grupo de la Universidad de Pennsylvania en 2004 reflejaba que el mínimo ascenso en una GIU normal es del 53%, frente al mínimo descenso del 21-35% en los valores de β HCG en caso de aborto¹¹⁵. Dos años más tarde uno de sus colaboradores, Seeber, mostraba los resultados de un estudio observacional prospectivo en el que incluían 1.249 gestantes de primer trimestre con sangrado vaginal y/o dolor abdominal y sin diagnóstico en la primera visita. En este estudio los márgenes de variación de β HCG eran más amplios para la GIU y el aborto, evitando el sobrediagnóstico de EE, afirmando que el mínimo incremento de β HCG en una GIU es un 35% para un IC del 99%, y el mínimo descenso un 35% para un IC del 90% en el

caso del aborto⁸. En ese mismo año la publicación de otro estudio de estos autores¹¹⁶ advertía que incluso observando comportamiento de β HCG plasmática normal con un incremento mayor del 53% en 48 horas existe la posibilidad de EE, afirmando que no es posible en estos casos excluir con un 100% de sensibilidad y especificidad la presencia de un EE. Esta idea será posteriormente corroborada por los análisis de Horn¹¹³.

En 2006 tras el decimoquinto congreso internacional de la ISUOG (International Society of Ultrasounds in Obstetrics and Gynecology) en el que su panel de expertos discutió el papel de los ultrasonidos y los estudios bioquímicos en el diagnóstico y manejo de la PUL, se publica el primer consenso en esta materia. En este se afirma que el diagnóstico de PUL no debe exceder el 15% de los casos de gestación de primer trimestre sintomática, que el manejo de la PUL debe ser expectante mediante combinación de β HCG y ecografía transvaginal, y que éste es seguro^{114,117-119}, además de que el uso de legrado como arma diagnóstica en la PUL no está justificado¹²⁰.

Por último en 2011 la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tras un metaanálisis de la literatura, publica el segundo consenso sobre la PUL para tratar de homogeneizar criterios y definiciones, ya que afirma que los estudios existentes en esta materia^{85,87,100,109,114-116,120-125} no son comparables por tratar de grupos poblacionales diversos, con criterios metodológicos poco homogéneos, e incluso por no estar claras, en algunos casos, las definiciones de los términos de estudio¹²⁶. No llega a mostrar un consenso en cuanto a los requerimientos de variación de β HCG cada 48 horas en el estudio de la PUL dejando su valoración individualizada en manos del facultativo según la literatura existente.

Para concluir, en la actualidad, la combinación de ecografía transvaginal con determinaciones seriadas de β HCG tiene una sensibilidad del 96%, una especificidad del 97%, y un valor predictivo del 95%, para la detección del EE, siendo las pruebas más eficaces para este diagnóstico⁸³. El trabajo que Barnhart y Gracia¹⁰⁵ realizaron en 2001 en una muestra de 10.000 mujeres con gestación sintomática en el primer trimestre considera el uso combinado de ecografía transvaginal y determinaciones plasmáticas de β HCG seriadas como la mejor estrategia diagnóstica en esta materia, de modo que ninguna paciente fue infradiagnosticada. Así a toda paciente con sospecha de EE debe someterse a estudio ecográfico transvaginal, y cuando éste no es concluyente completar el estudio con valoración de los niveles plasmáticos de la β HCG.

- Otros marcadores biológicos:

Según afirman el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la SEGO la progesterona sérica, aunque es muy empleada, nos permite únicamente identificar con fiabilidad una gestación con una evolución anormal, y no es por sí diagnóstica de la localización o pronóstico de la misma^{104,21,127,128}.

Los demás marcadores bioquímicos empleados para el diagnóstico del EE, como la creatin-kinasa, fibronectina fetal, factor de crecimiento placentario, factor de crecimiento endotelial vascular, interleucinas 6 y 8, factor de necrosis tumoral o la proteína A asociada al embarazo no han demostrado suficiente sensibilidad o especificidad por si mismos para su empleo clínico en la actualidad^{1,8,92,127,129-132}.

1.5.2. DIAGNOSTICO DE LAS FORMAS ATÍPICAS DE EE:

A pesar de seguir el mismo protocolo de estudio que cualquier otro EE, su diagnóstico suele ser tardío y se apoya principalmente en los hallazgos ecográficos. En todos, salvo en la gestación heterotópica, el denominador común es la ausencia de vesícula gestacional intrauterina normoinsera acompañada o no de signos indirectos de EE.

Dada la precisión de la ecografía transvaginal convencional por sí sola en el diagnóstico del EE, con una sensibilidad y especificidad que llegan al 99% según las series consultadas⁸⁴⁻⁸⁷, poco le queda que aportar a la ecografía tridimensional en esta cuestión, si bien sí ha demostrado su utilidad en el diagnóstico diferencial de las formas extratubáricas¹³³⁻¹³⁵.

- Embarazo cervical: Se objetiva un saco gestacional dentro del canal cervical que se sitúa caudal al orificio cervical interno o la entrada de las arterias uterinas (a diferencia del embarazo intrauterino ístmico en que el saco es craneal a estas estructuras). El cérvix, al estar ocupado, suele adquirir forma de tonel.

Para diferenciarlo de un aborto en curso, en el ectópico cervical el trofoblasto invade la pared cervical y sus vasos se introducen entre las fibras musculares identificándose intensa captación con Doppler color. En casos de aborto no existe esta invasión trofoblástica y además la vesícula es móvil con la presión de la sonda transvaginal (signo de la “*vesícula deslizante*”)^{136,137}.

- Embarazo sobre cicatriz de cesárea: Ecográficamente se diagnostica como una vesícula gestacional localizada en la porción anterior del útero a nivel del orificio

cervical interno, con tejido trofoblástico o placentario evidente con actividad Doppler color, que es fija y tampoco se desliza con la presión⁶⁵. La cicatriz de cesárea está ausente (cubierta por la masa ectópica), y no existe miometrio entre el útero y la vejiga⁶⁷.

- Embarazo intersticial: La vesícula gestacional está en el útero pero fuera de la cavidad endometrial, parcialmente rodeada por un borde continuo de miometrio¹³⁸. Para su diagnóstico diferencial con la gestación intrauterina normal, en el intersticial la vesícula se encuentra a nivel del fondo uterino y no es identificable en todos los planos ortogonales una cobertura de miometrio de al menos 5mm¹³⁹.

- Embarazo ovárico: Su diagnóstico ecográfico carece de signos específicos y su diagnóstico diferencial con el EE tubárico en algunas ocasiones es complicado. En general la trompa de Falopio, si es que se identifica, debe ser normal, la masa ectópica se localiza en la región que ocupa habitualmente el ovario siendo imposible independizarla del mismo con la sonda transvaginal, y presenta aspecto quístico con una anillo hiperdenso y con captación Doppler color alrededor que corresponde al corion^{84,140} (“*criterios de Spiegelberg*”).

- Embarazo abdominal: Dentro de la cavidad abdominal las regiones de asentamiento más habituales son en fondo de saco de Douglas, seguido del mesosalpinx, el epiplón mayor, el intestino delgado y su mesenterio, y el peritoneo parietal pélvico y abdominal⁷².

- Embarazo heterotópico: Se diagnostica cuando es documentada la coexistencia de una gestación intrauterina con un EE de cualquiera de las localizaciones descritas⁸⁴.

1.6. TRATAMIENTO:

En la actualidad existen distintas modalidades terapéuticas cuya elección, para alcanzar el tratamiento individualizado que mejor se ajuste a las necesidades de la paciente, viene influida por diversos factores, como son la edad de la paciente, su paridad anterior, su deseo genésico futuro, el estado de la trompa de Falopio afecta, de la trompa contralateral, o los títulos de β HCG plasmática. El tratamiento puede ser expectante, médico o quirúrgico. En cuanto a la vía de abordaje en los casos quirúrgicos, laparoscópico versus laparotómico, ésta dependerá de la estabilidad hemodinámica, localización de la masa, accesibilidad operatoria (presencia de adherencias...etc), o potenciales dificultades en lograr hemostasia, entre otros²¹.

1.6.1. EXPECTANTE:

Consiste en la observación y el control riguroso de los síntomas, los valores plasmáticos de β HCG y de los hallazgos ecográficos hasta que se produzca una interrupción espontánea de la gestación ectópica en forma de aborto tubárico o por reabsorción de la masa ectópica en el interior de la trompa, concepto introducido por Lund en 1955¹⁴¹. Se realiza de forma ambulatoria y su objetivo es conservar la trompa afecta sin intervención y con el mínimo daño tubárico.

- Criterios de selección: Se ha propuesto únicamente para casos seleccionados (deberá cumplir todos los criterios)^{1,108,119}:

- Pacientes asintomáticas o con mínima sintomatología.
- Masa ectópica inferior a 3-4 cm.
- Ausencia de actividad cardíaca embrionaria.
- Niveles de β HCG bajos y decrecientes.
- Pacientes capaces de cumplir el estricto control ambulatorio inherente a este tratamiento, con fácil acceso al hospital.

- Controles ambulatorios:

Implica el seguimiento semanal hasta lograr valores negativos de la β HCG (<20 UI/L), y que ante cualquier signo o síntoma de rotura tubárica (dolor intenso, inestabilidad, hemodinámica...etc), o cambio en la tendencia decreciente de los títulos de la β HCG (incremento o meseta), será preciso revalorar el caso y la potencial necesidad de otro tratamiento¹⁰⁸.

La revisión de la literatura nos muestra estudios poco homogéneos en cuanto a los criterios de inclusión o el planteamiento metodológico¹⁴²⁻¹⁴⁴ y por tanto en sus conclusiones, en adición la recopilación de datos poblacionales es compleja ya que, al no requerir ingreso, en muchos casos no existe registro alguno de los casos. Como muestra la guía número 21 del Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG) existen 7 estudios observacionales en que se trató de forma expectante a un total de 478 mujeres, obteniendo su resolución en 318 (67%). Esta misma publicación destaca como mejor predictor de éxito terapéutico la β HCG plasmática < 1.000 UI/L (80-88% de éxito), como ya señalaron Mol, Cohen y Sauer en 1999^{108,112,142,143,145}.

En relación al impacto sobre la fertilidad futura se considera que el tratamiento expectante posee resultados comparables a los del tratamiento médico y el quirúrgico¹⁰⁸.

Por todo lo expuesto, el tratamiento expectante del EE presenta un grado de recomendación C^{112,146}.

1.6.2. MÉDICO:

Su pilar básico es el uso del Metotrexate (MTX). Es el fármaco más conocido, estudiado, y de mayor experiencia clínica. Actúa como antagonista del Ácido fólico por inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, que interviene en la síntesis de purinas y pirimidinas interfiriendo así en la síntesis del Ácido desoxirribonucleico (ADN) y la multiplicación celular. Afecta a los tejidos de rápida multiplicación celular (trofoblasto, respiratorio, médula ósea, gastrointestinal...etc)¹⁴⁷.

Se trata de un medicamento relativamente seguro en el tratamiento médico del EE, supone una alternativa al tratamiento quirúrgico, y su uso no supone un incremento del riesgo de anomalías congénitas para futuras gestaciones ni formación de tumores en la paciente¹⁴⁸. Raramente se han identificado complicaciones que pongan en peligro la vida de la paciente por el uso de MTX en el tratamiento del EE¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

No obstante, al actuar sobre todos los tejidos de rápida replicación, el MTX presenta efectos secundarios, que son dependientes de la dosis y se han identificado incluso a dosis bajas. Estos efectos indeseables, generalmente leves, son el malestar general, estado nauseoso, vómitos, gastritis, estomatitis, sequedad ocular y fotosensibilidad. Además la mayoría de las pacientes suelen experimentar dolor abdominal; es el síntoma

más frecuente tras el MTX (60-75%)¹, se denomina “*dolor de resolución*”¹⁴⁹, y se mantiene durante los dos o tres días que acontecen a la administración del fármaco. Suele controlarse con analgesia oral. Su origen es desconocido, no está claro si se debe al proceso de aborto tubárico o a la acción directa del citotóxico. Menos frecuentemente aparecen efectos secundarios graves como disfunción hepática y/o renal, discrasias sanguíneas, alopecia o pneumonitis^{152,8,104}.

El Ácido folínico (leucovorina) es un antagonista del MTX que reduce sus efectos nocivos, y particularmente se administra cuando el tratamiento con MTX es mantenido en el tiempo o a dosis elevadas¹⁵³.

Por estas razones el MTX presenta una serie de contraindicaciones:

- Enolismo, disfunción hepática, o hipertransaminemia.
- Discrasia sanguínea (Menos de 2.000 leucocitos/cm³ y/o 100.000 plaquetas /cm³).
- Creatinina sérica > 1,5 mg/dL.
- Enfermedad pulmonar activa.
- Úlcera péptica activa.
- Lactancia materna o embarazo en curso.

Se considera muy eficaz en el contexto del tratamiento de la gestación ectópica (Grado de recomendación A). Tan efectivo como el tratamiento quirúrgico (Grado de recomendación B), pero es de elección por su menor coste y menor incidencia de complicaciones (Evidencia B)¹⁰⁴.

- Pauta de administración:
 - Dosis única (la más frecuente).
 - Dosis múltiple.
 - Administración local: generalmente como complemento a la múltiple.

En general la terapia médica según la literatura presenta una tasa de éxito que varía entre el 71% y el 96% en la dosis simple frente al 93% de la terapia en dosis múltiple^{152,154,155}, con una misma tasa de aparición de complicaciones y un menor número de visitas ambulatorias y por tanto menor coste¹⁵⁵. La tasa de éxito del tratamiento médico depende fundamentalmente del régimen de tratamiento, la edad gestacional, y los valores de β HCG¹⁵⁶.

1.6.2.1. Dosis simple:

Es considerado el tratamiento de elección del EE, en casos seleccionados.

Sus ventajas son la facilidad de instauración, y el no precisar terapia de rescate con Ácido folínico.

La pauta de administración es la planteada por Stovall en 1993 con el propósito de minimizar el número de intervenciones quirúrgicas: una dosis intramuscular de 50mg/m²¹⁵⁷. Esta dosis se calcula en función de la fórmula del índice de superficie corporal:

$$\text{Dosis (mg)} = \frac{5 \times \sqrt{P \times T}}{6}$$

P: peso en kg

T: talla en cm

Fig. 6. Fórmula del cálculo de Índice de Superficie Corporal.

- Criterios de selección (se deberán cumplir todos los preceptos):

- Mujer sana, hemodinámicamente estable.
- Ausencia de signos de rotura del EE.
- Valores de β HCG menores de 5.000 U/L^{11,43,158}.
- Diámetro máximo de la masa ectópica menor de 4cm.
- Ausencia de contraindicación para tratamiento médico con MTX.
- Capacidad de adhesión a directrices médicas y de cumplimiento de los controles ambulatorios.

- Contraindicaciones (además de las propias del MTX):

- Antecedente personal de EE ipsilateral tratada con MTX.
- Embarazo heterotópico.
- EE accidentado.
- Masa ectópica mayor de 4 cm.

* La presencia de una pequeña cantidad de líquido libre intrabdominal o hemoperitoneo en la ecografía no suponen una contraindicación absoluta de tratamiento médico^{104,159}.

- Controles ambulatorios tras el tratamiento:

Tras la administración del MTX es imprescindible realizar determinación ambulatoria de valores plasmáticos de β HCG los días cuarto y séptimo subsiguientes a la administración del MTX. Posteriormente semanales hasta alcanzar valores inferiores a 20 UI/L¹⁵⁷.

Para considerar adecuada la progresión post-tratamiento de la β HCG el séptimo día desde la administración del fármaco debe observarse un descenso mínimo del 15%

respecto al cuarto día, si esto no se cumple será precisa una nueva administración de 50mg/m² y reiniciar el protocolo de control ambulatorio. Esta situación ocurre aproximadamente en el 14-29% de los tratamientos en dosis simple^{1,160}. Si de nuevo fracasáramos en el descenso de las cifras de β HCG se practicaría tratamiento quirúrgico.

En ausencia de síntomas sugestivos de ruptura tubárica (o del órgano donde asiente el EE) no es precisa la realización de ecografía para control de la evolución post-tratamiento. Se ha demostrado que la imagen ectópica perdura incluso más allá de la negativización de la β HCG plasmática y la evolución de la imagen ectópica no se corresponde con la respuesta al MTX⁸⁹.

1.6.2.2. Dosis múltiple:

Es el tratamiento de elección cuando los valores plasmáticos de β HCG, el tamaño del EE, o la presencia de un embrión vivo en la masa ectópica contraindican la terapia médica en dosis única, por ser el riesgo de fracaso elevado^{43,154,8,156}.

Alterna la administración de varias dosis de MTX con terapia de rescate con Ácido folínico para contrarrestar sus efectos secundarios nocivos para la salud de la paciente¹⁵³:

- MTX 1 mg/kg IM (días primero, tercero, quinto y séptimo).
- Ácido folínico 0,1mg/kg IM (días segundo, cuarto, sexto y octavo).

El tratamiento se realiza en régimen ambulatorio ingresando en condiciones normales solamente el primer día para la instauración de tratamiento. Las dosis de MTX se

administrarán según prescrito siempre que no se observe un descenso igual o superior a 15% de la β HCG. Una vez superado este umbral del 15%, se dejará de administrar el MTX aunque se mantendrán los controles analíticos ambulatorios.

- Criterios de selección:
 - Mujer sana, hemodinámicamente estable.
 - Ausencia de signos de rotura del embarazo ectópico.
 - Valores de β HCG entre 5.000 - 10.000 U/L.
 - Diámetro máximo de la masa ectópica que contraindica dosis simple (≥ 4 cm).
 - Ausencia de contraindicación para tratamiento médico con MTX.
 - Capacidad de adhesión a directrices médicas y de cumplimiento de los controles ambulatorios.

- Contraindicaciones: Las mismas que en la dosis simple.

- Controles ambulatorios tras el tratamiento:

Precisa control de valores plasmáticos de β HCG (el cuarto, sexto y octavo día post-tratamiento). Posteriormente los controles serán semanales hasta obtener valores menores de 20 UI/L^{1,148}.

1.6.3. QUIRÚRGICO:

El tratamiento quirúrgico constituye la línea terapéutica de elección en pacientes clínica y/o hemodinámicamente inestables, con contraindicación de tratamiento médico con MTX, o sin deseo de preservar su fertilidad.

Son dos las técnicas quirúrgicas posibles, salpinguectomía (exéresis completa de la trompa afecta) versus salpingostomía (disección y extracción de la masa ectópica con preservación de la trompa), si bien la técnica de elección según la guía del RCOG y la SEGO es la salpinguectomía porque¹⁶¹.

- Minimiza el riesgo de EE persistente⁸.
- Disminuye el riesgo de alteraciones de la permeabilidad tubárica y de ulterior EE¹⁶².
- No se han identificado diferencias significativas en la fertilidad futura entre ambas técnicas quirúrgicas^{37,163}.
- La salpinguectomía presenta un menor coste a corto plazo¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.
- La existencia de TRA posibilita el logro de gestaciones intrauterinas a pesar de que la paciente haya sido sometida previamente a salpinguectomía, incluso bilateral²¹.

Actualmente se está desarrollando un estudio multicéntrico prospectivo randomizado denominado estudio ESEP (European Surgery in Ectopic Pregnancy), que compara ambas técnicas quirúrgicas y su influencia en la fertilidad, cuyas conclusiones todavía no están disponibles¹⁶⁷, y que probablemente aporte datos específicos en este tema.

Históricamente han sido descritos dos abordajes quirúrgicos, laparotómico frente al laparoscópico. La mayor parte de los grupos coincide en que la vía de abordaje de elección para el tratamiento quirúrgico del EE hoy es la laparoscópica (grado de recomendación A). Esto se debe a su menor morbilidad, mayor rapidez de recuperación postoperatoria, y menor coste, con una misma influencia en la fertilidad^{92,102,112,165,168}.

La laparotomía se encuentra reservada para pacientes con hemoperitoneo masivo, inestabilidad hemodinámica o con probables dificultades en la exposición de la pelvis por vía laparoscópica por constitución o por los antecedentes quirúrgicos de la paciente¹⁴⁰ (grado de recomendación C) o cuando no existe en ese momento personal entrenado en laparoscopia (grado de recomendación A).

1.6.4. TRATAMIENTO DE LAS FORMAS ATÍPICAS DE EE:

En los EE de localización atípica o extratubárica (intersticiales, embarazos sobre cicatriz de cesárea, cervicales...etc), los límites de tamaño y de niveles séricos de β HCG no constituyen una contraindicación de tratamiento médico. En estos casos la vía de elección en caso de tratamiento médico con MTX es intrasacular o sistémica en dosis múltiple^{60,61,130,137,169}, y el factor determinante en la elección del método terapéutico es el riesgo de rotura del órgano en que se asienta^{64,1,79,170}.

Tradicionalmente el tratamiento quirúrgico de los EE extratubáricos ha sido por vía laparotómica, y en muchos casos (cervicales, intersticiales, sobre cicatriz de cesárea) consistía en una histerectomía¹⁷¹. Hoy la búsqueda de preservar la fertilidad y el diagnóstico algo más precoz posibilitan el tratamiento conservador habitualmente laparoscópico^{172,173}.

Cuando sea considerado que el riesgo hemorrágico o de rotura de la masa ectópica es considerable, sería interesante valorar posibilidad de llevar a la práctica una embolización de las arterias uterinas como complemento al tratamiento médico o previo al quirúrgico para minimizar estos riesgos^{40,174-177}.

JUSTIFICACIÓN

El embarazo ectópico presenta una elevada incidencia y, a pesar de los grandes avances diagnóstico-terapéuticos de las últimas décadas, representa la principal causa de mortalidad en el primer trimestre del embarazo.

Son múltiples las opciones de tratamiento para esta patología, sin embargo, los límites de sus indicaciones en muchos casos se superponen dificultando la instauración de protocolos unificados. Además no existen estudios que nos orienten sobre las variedades terapéuticas más adecuadas para nuestra población teniendo en cuenta criterios no sólo clínicos sino también económicos, que en muchos casos son una importante influencia sobre la decisión del tratamiento. La situación económica mundial actual requiere que el médico sea capaz de buscar la mejor relación coste/beneficio de modo que brinde al paciente la línea diagnóstico-terapéutica más adecuada para su caso, con el menor coste para el Sistema Nacional de Salud posible. De ahí a la importancia de realizar estudios que sean aplicables a las necesidades de la población española.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS:

Existe una línea de tratamiento del EE más eficiente, y unos factores condicionantes de su consecución que son identificables.

3.2. OBJETIVO PRINCIPAL:

El principal objetivo de este estudio es identificar esta línea terapéutica así como sus factores determinantes.

3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Describir la distribución de los casos en función de la vía diagnóstica y el tratamiento del EE, además de sus características clínicas, diagnósticas y evolutivas.
2. Realizar un estudio económico sobre el diagnóstico y tratamiento del EE.
3. Determinar los factores que puedan mejorar los resultados del manejo diagnóstico-terapéutico del EE de forma que sea posible establecer las líneas más eficientes y de actuación en la gestación ectópica.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Diseñamos un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y comparativo.

Se trata de un estudio descriptivo sobre todas las mujeres sometidas a tratamiento tras diagnóstico de EE durante el periodo de estudio.

El análisis descriptivo nos permitió reconstruir el algoritmo terapéutico que resume la distribución de las pacientes según las distintas modalidades terapéuticas recibidas y la respuesta ante éstas. Una vez construido el algoritmo llevamos a cabo un estudio económico, coste-efectividad, sobre éste en busca de la opción terapéutica más eficiente y con menor morbilidad.

Por último, desarrollamos un estudio comparativo, de cohortes retrospectivo, entre las mujeres con éxito terapéutico en la línea terapéutica más eficiente y aquellas con fracaso como resultado, con el objetivo de identificar los factores que intervienen en la respuesta al mismo.

4.2. PERIODO DE ESTUDIO:

Nuestro trabajo fue llevado a cabo durante un periodo de 7 años, desde el 1 de Enero de 2002 hasta el 31 de Diciembre de 2009, ambos incluidos, tiempo durante el cual estuvo vigente el protocolo de tratamiento del EE publicado por nuestro centro en 2002 (Anexo 1).

4.3. POBLACIÓN DE DE ESTUDIO:

Incluimos a todas las pacientes diagnosticadas de EE y sometidas a tratamiento, médico y/o quirúrgico, en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Área 8 de Madrid).

4.3.1. Criterios de inclusión:

Mujeres sometidas a tratamiento tras recibir diagnóstico de EE.

4.3.2. Criterios de exclusión.

- EE de localización infrecuente (intersticiales, cervicales, sobre cicatriz de cesárea o heterotópicos).
- Casos de EE que precisaran tratamiento médico en dosis múltiple.
- Para la evaluación del logro de gestación post-ectópico se excluyeron a aquellas pacientes de las que existiera constancia en la historia clínica de ausencia de deseo genésico.

4.4. MUESTRA:

En base a los resultados del estudio de Limpscomb, que encuentra un porcentaje de éxito del 86,6% en los pacientes con una determinación de β HCG mayor o igual a 2000 U/L y un 96,9% en los que lo tienen menor de este valor, con un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y un porcentaje de pérdidas del 15%, el mínimo tamaño muestral necesario para encontrar diferencias en caso de que existan, es de 184 pacientes.

4.5. VARIABLES DE ESTUDIO:

4.5.1. Variables independientes:

4.5.1.1. Epidemiología y antecedentes personales:

Datos demográficos: Edad de la paciente, en años cumplidos. Variable cuantitativa.

Hábitos tóxicos: Tabaquismo activo en el momento del diagnóstico. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

Antecedentes personales obstétricos:

- Paridad: Variable cuantitativa.
 - Número de hijos vivos.
 - Número de interrupciones voluntarias y/o legales del embarazo
 - Número de abortos espontáneos de forma independiente.
- Antecedente personal de EE. Variable cualitativa dicotómica (si/no)

En los casos afirmativos evaluamos el número de casos por paciente. Variable cuantitativa.

Antecedentes personales quirúrgicos:

- Cirugías ginecológicas previas: Variable cualitativa.
 - Cirugía de la patología de la cavidad endometrial.
 - Cirugía tubárica.
 - Cesáreas.
 - Quistectomías ováricas.
- Otras cirugías abdomino-pélvicas: Variable cualitativa.
 - Apendicectomía.
 - Colectomía.
 - Oclusión intestinal.
 - Otras.

Antecedentes personales médicos-ginecológicos:

- Enfermedad Inflamatoria pélvica. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Antecedente o presencia en el momento del diagnóstico de un dispositivo DIU. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Diagnóstico de infertilidad. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tratamiento de Unidades de Reproducción Asistida. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tipo de tratamiento recibido en Unidades de Reproducción Asistida. Variable cualitativa: IA, FIV, o estimulación con Clomifeno.
- Tratamiento hormonal anticonceptivo habitual. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Antecedente de tratamiento médico contraceptivo postcoital. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Diagnóstico de endometriosis o de alguna de sus complicaciones. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Presencia de miomas uterinos. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

4.5.1.2. Sintomatología clínica y pruebas complementarias, el día del diagnóstico:

Datos clínicos y exploración física:

- Amenorrea: Tiempo, en semanas completas, desde el primer día de la última menstruación. Variable cuantitativa.
- Síntoma o signo predominante que motiva la consulta en Urgencias hospitalarias. Variable cualitativa.
- Presencia de dolor abdominal. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Dolor en fosa iliaca, uni o bilateral. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

- Existencia de sangrado vaginal. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Palpación de masa abdominal. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Antecedentes de síncope en el contexto del episodio por el que la paciente acude a Urgencias. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

Pruebas diagnósticas complementarias:

- Valor inicial de la β HCG plasmática, en U/L. Variable cuantitativa.
- Necesidad de seguimiento evolutivo de valores de la β HCG para alcanzar diagnóstico. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Diagnóstico de gestación incipiente de localización incierta (PUL): ausencia de imagen ecográfica que permita diagnosticar o descartar una gestación ectópica y/o intrauterina. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Identificación ecográfica de un pseudosaco o pseudovesícula. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Objetivación de una vesícula extrauterina con latido cardíaco fetal. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Objetivación de una vesícula extrauterina sin latido cardíaco fetal. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Localización de la gestación ectópica. Variable cualitativa.
- Diámetro máximo de la masa ectópica identificada por ultrasonidos, cuantificado en milímetros. Variable cuantitativa.
- Presencia o ausencia de líquido libre abdominal en la evaluación con ultrasonidos. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

4.5.1.3. Seguimiento post-tratamiento:

Evolución clínica tras la administración de la dosis simple de MTX:

- Presencia de hipotensión: Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la disminución relativa de 30 milímetros de mercurio (mm Hg) en la tensión arterial, o en términos absolutos la detección de cifras de tensión arterial iguales o menores a 90 mm Hg para la sistólica y/o 50mm Hg para la diastólica.
- Presencia de taquicardia. Variable cualitativa dicotómica (si/no). Se define como la detección de frecuencia cardiaca igual o superior a 90 latidos por minuto (lpm).
- Aumento del dolor abdominal o aparición súbita del mismo. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

Evolución de exámenes complementarios:

- Valor de la β HCG plasmática el día del diagnóstico de gestación ectópica. Medida en U/L. Variable cuantitativa.
- Valor de la β HCG plasmática el cuarto día desde la administración del Methotrexate. Medida en U/L. Variable cuantitativa.
- Valor de la β HCG plasmática en el séptimo día post-tratamiento. Cuantificada en U/L. Variable cuantitativa.
- Incremento de la cifra de la β HCG plasmática en el primer control ambulatorio según protocolo (día cuarto post-tratamiento) en relación a la cifra en el diagnóstico. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Descenso menor del 15%, en las cifras de la β HCG plasmática, del cuarto al séptimo día tras el inicio de la terapia médica. Variable cualitativa dicotómica (si/no).

- Presencia o ausencia de líquido libre abdominal en la evolución ecográfica de la paciente. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tiempo transcurrido hasta la negativización de la β HCG plasmática hasta valores normales. Expresado en semanas completas. Variable cuantitativa.
- Necesidad de visitar Urgencias fuera de protocolo. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Causa que motivó la visita a Urgencias. Variable cualitativa.

4.5.1.4. Clasificación terapéutica:

- Tratamiento con que se resuelve el cuadro clínico. Variable cualitativa.
 - Tratamiento médico en dosis simple de MTX (1D).
 - Tratamiento quirúrgico tras fracaso de una dosis de MTX (1D Qx).
 - Tratamiento médico con dos dosis de MTX (2D).
 - Tratamiento quirúrgico tras fracaso de dos dosis de MTX (2D Qx).
 - Tratamiento quirúrgico directo (Qx).
- Necesidad de una segunda dosis de MTX para la resolución del EE. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la administración de la segunda dosis de MTX. Expresado en días. Variable cuantitativa.
- Necesidad de intervención quirúrgica. Variable cualitativa dicotómica (si/no).
- Dosis tras la que se hizo la cirugía. Variable cualitativa dicotómica (1D/2D).
- Tiempo que duró el ingreso hospitalario. Expresado en días. Variable cuantitativa.

4.5.2. Variables dependientes:

- Variables de morbi-mortalidad:

- Exitus: Muerte de la paciente. Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Complicaciones mayores post-tratamiento: Variable cualitativa.
- Anemización: Detección de descenso de al menos dos puntos de hemoglobina en relación a la valoración el día del diagnóstico. Cuantificada en gramos por decilitro (g/dL). Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Gestación post-ectópica: Logro de gestación posterior a la patología que nos ocupa. No se incluyeron en la muestra aquellas pacientes en que existiera constancia en la historia clínica de que no tenían deseo de mantener la fertilidad (pacientes con uso de métodos de planificación familiar como el preservativo, la anticoncepción hormonal, el DIU, o haber sido sometida a una obstrucción tubárica bilateral). Variable cualitativa dicotómica (sí/no).
- Tiempo, en meses completos, transcurrido desde la resolución del EE hasta el logro de una gestación evolutiva (hasta la fecha de última regla o FUR).

- Resultado del tratamiento médico de la gestación ectópica:

Se definió fracaso terapéutico como la ausencia de resolución completa del cuadro clínico tras la administración de una dosis única de MTX, incluyendo de este modo a los casos de dosis simple de MTX en los que se produce ruptura tubárica precisando solución quirúrgica, y a los casos resueltos con dos dosis de MTX y dos dosis seguidos de cirugía.

Variable cualitativa dicotómica (éxito/fracaso).

4.6. RECOGIDA DE DATOS:

Los datos de nuestro estudio fueron obtenidos mediante valoración retrospectiva de las historias clínicas de cada paciente explotando el sistema informático de historias clínicas Selene (Siemens), los datos analíticos mediante el gestor de peticiones clínicas de laboratorio GPC (Isoft), y la información histológica en los casos que procediera (tratamiento quirúrgicos) a través del programa Novopath (Vitro).

Toda la información fue recopilada en unas hojas de recogida de datos especialmente creadas para este efecto (Anexo 2).

4.7. CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN:

Las variables dicotómicas de presencia o ausencia de una característica como 0 = no, 1 = si. Las variables cualitativas con más de dos categorías en orden ascendente a partir del 0. Las de tipo cuantitativo en su valor numérico.

Los datos se introdujeron en una base confeccionada para este fin.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

En el análisis descriptivo, las variables categóricas se presentan con su distribución de frecuencias e IC al 95% y las cuantitativas con medidas de posición (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico), según distribución de la variable. Las variables cualitativas se compararon mediante el *test de Chi^2* o *prueba exacta de Fisher*, en el caso de que más de un 25% de los valores esperados fuesen menores de 5. Para las variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la prueba *t de Student* o en caso de distribuciones no normales, el test de *U de Mann-Whitney* o el test de *comparación de medianas*.

Se llevó a cabo un análisis de *Regresión Logística* para determinar los modelos más coste-eficientes y se utilizaron curvas *ROC* (Receiver Operating Characteristic) para estudiar los puntos de corte con mejor sensibilidad y especificidad.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05. El análisis estadístico fue realizado con los programas *SPSS para Windows* (versión 18.0.1, Chicago, IL), *Epidat* (versión 3.1) y *MedCalc* (versión 7.3.0.1).

4.9. ESTUDIO ECONÓMICO:

Se practicó una evaluación de costes apoyándonos en el algoritmo diagnóstico-terapéutico del EE. Se construyó un diagrama de representación de los distintos eventos que acontecían desde el diagnóstico del EE en función de las decisiones terapéuticas tomadas y sus consecuencias hasta la resolución del cuadro clínico (*árbol de decisión*). A cada evento se le adjudicó su probabilidad calculada mediante el estudio retrospectivo de nuestra muestra poblacional.

En este estudio consideramos los costes más relevantes de forma que quedaran reflejados los gastos para en Sistema Nacional de Salud, para los pacientes y sus familias y aquellos que se deducen de su falta de productividad.

Para ello valoramos:

- Costes directos:

Aquel cuya imputación a su objetivo no requiere de ningún método de reparto pues se identifica de forma indudable con él.

Para su cálculo nos basamos en los datos económicos correspondientes al primer semestre de 2011 en euros, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones obtenidas del estudio de la muestra:

- Tiempo medio de atención al paciente.
- Personal sanitario involucrado.
- Material necesario durante el proceso de diagnóstico y tratamiento.
- Pruebas diagnósticas empleadas hasta la resolución completa del cuadro clínico.
- Amortización de los aparatos.
- Gastos en tratamiento según técnica, duración y material empleado.
- Costes inherentes al ingreso y su duración.
- Coste del seguimiento ambulatorio tras el tratamiento.
- Costes derivados de las complicaciones.

- Costes indirectos:

Coste que repercute sobre dos o más objetivos de coste por lo que su reparto requiere de la aplicación de un criterio objetivo.

En este estudio hemos tenido en cuenta como gastos indirectos la baja laboral (que en el caso del embarazo ectópico es una *incapacidad temporal por contingencia común*) y el tiempo que la paciente dedica a las visitas médicas.

Los Costes intangibles fueron desechados por su difícil valoración y subjetividad. Son los también llamados costes implícitos, aquellos que se calculan con criterios subjetivos y que no son registrados en los sistemas de contabilidad.

Para el cálculo de las incapacidades temporales se tuvieron en cuenta los datos del Instituto Nacional de Estadística del año 2008 sobre tasa de empleo femenino y salario medio de la mujer (ambos para los grupos etarios de mujeres en edad fértil), suponiendo que se tratase de trabajadores por cuenta ajena. Según el Real decreto legislativo 1/1994 de 20 de Junio{{320 Anónimo 2011}}, por el que se aprueba la Ley general de la Seguridad Social (BOE 29/6) la incapacidad temporal por enfermedad común supone el pago de:

- El 0% de la base reguladora los tres primeros días.
- El 60% de la base reguladora del cuarto al vigésimo día de baja.
- El 75% de la base reguladora del vigesimoprimer día hasta la calificación de incapacidad permanente.

A partir de estos datos se obtuvo la estimación del gasto/caso clínico según las distintas modalidades de tratamiento que reflejan el árbol de decisión (figura 7), de modo que fuese posible la comparación entre procesos.

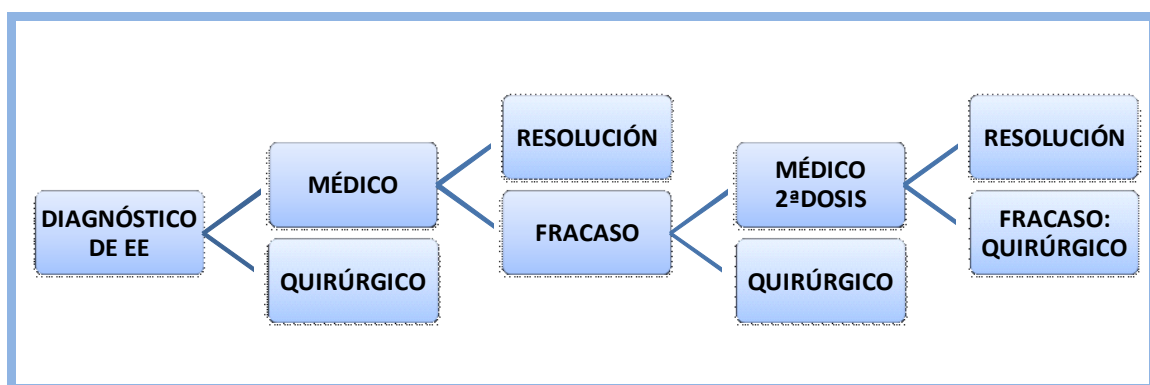


Fig 7. Árbol de decisión según la modalidad terapéutica.

4.10. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

La realización de este trabajo fue aprobada por el Comité Ético del Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

En su desarrollo fueron respetadas las normas de la Declaración de Helsinki y se mantuvo la confidencialidad de la información, de acuerdo con la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92 del 29 de Octubre sobre la regulación del tratamiento de los datos de carácter personal, BOE 30 de Octubre de 1992 modificada por la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, del 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA:

Desde el 1 de Enero de 2002 hasta el 31 de Diciembre de 2009 fueron diagnosticados 364 casos de EE susceptible de recibir tratamiento en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón (HUFA), de los que 347 formaron parte de nuestro estudio siendo tratados según el protocolo de manejo de esta patología establecido en nuestro centro en 2002, el resto fueron excluidos de la investigación, como muestra la figura 8, por los diferentes motivos que en ella se expresan.

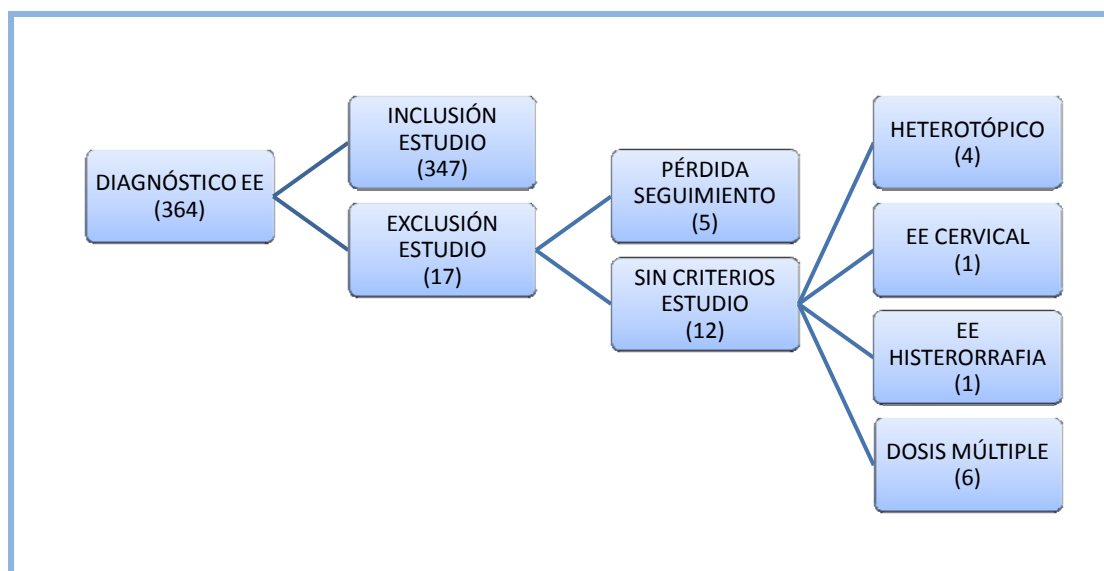


Fig 8. Representación gráfica de la aplicación de los criterios de exclusión sobre la población.

5.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO:

5.2.1. EPIDEMIOLOGÍA Y ANTECEDENTES PERSONALES:

5.2.1.1. Demografía y antecedentes obstétricos:

- La edad media (DE) de las pacientes fue 31 (5,19) años. El 20,5% de la muestra se encontraba por encima de los 35 años en el momento del diagnóstico.
- Carecía de factores de riesgo de EE el 22,8% (n = 79), frente al 77,2% (n = 268) que presentaba al menos uno.
- El 23,6% de nuestra población era fumadora activa.
- En cuanto a la paridad, el 55,6% de la muestra no poseía descendencia.

De las pacientes con descendencia el 57,14% tenían un hijo (mínimo) y el 1,29% siete descendientes (máximo).

El 86,2% de las pacientes no tenía antecedente personal de interrupción legal o voluntaria del embarazo, y el 78% carecía de antecedente de aborto espontáneo.

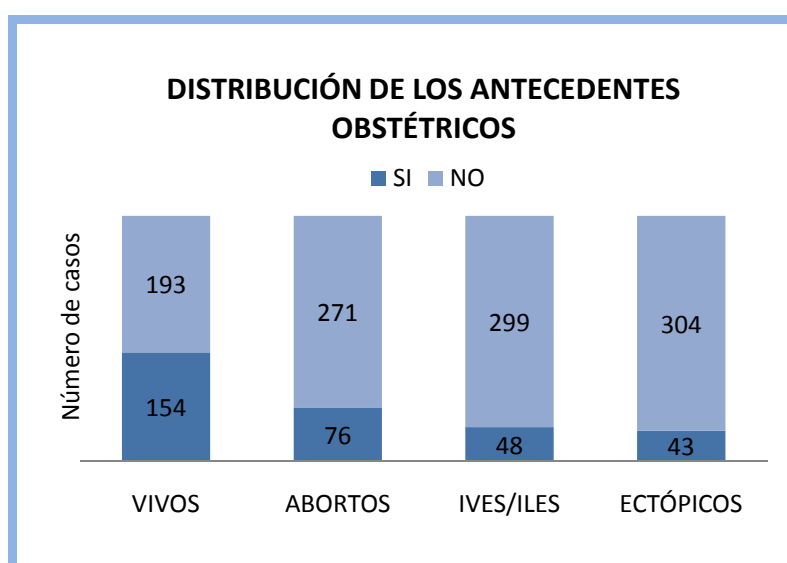


Fig 9. Distribución de los antecedentes obstétricos en la muestra.

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo. ILE: interrupción legal del embarazo.

- Historia previa de EE:

El 12,4% de las mujeres había padecido con anterioridad un EE, la mayoría tenían un único antecedente de EE o, dos o tres como máximo con frecuencias descendentes (tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes personales de embarazo ectópico:

HISTORIA PREVIA DE GESTACIÓN ECTÓPICA	n (%)
1 EE	40 (93)
2EE	2 (4,7)
3EE	1 (2,3)
Total	43 (100)

5.2.1.2. Antecedentes quirúrgicos:

De nuestras pacientes el 31,4 % había sido sometida a alguna cirugía ginecológica, de ellas la más frecuente fue la cirugía de la cavidad endometrial seguida de cerca por la cirugía tubárica. Del mismo modo el 12,7% tenía antecedente de otro tipo cirugía abdomino-pélvica, siendo la apendicectomía la más habitual. En la tabla 3 se resumen las frecuencias de los distintos antecedentes quirúrgicos ginecológicos, y no ginecológicos.

Tabla 3: Antecedentes quirúrgicos.

ANTECEDENTES QUIRÚRGICOS	n (%)
Antecedente de cirugía ginecológica	
Patología de la cavidad endometrial	45 (41,3)
Cirugía tubárica	31 (28,4)
Cesárea	27 (24,8)
Quistectomía ovárica	6 (5,5)
Total	109 (100)
Antecedente de cirugía no ginecológica	
Apendicectomía	28 (63,6)
Colecistectomía	4 (9,1)
Resolución de obstrucción intestinal	2 (4,6)
Otras cirugías	10 (22,7)
Total	44 (100)

5.2.1.3. Antecedentes médico-ginecológicos:

La tabla 4 representa los distintos antecedentes ginecológicos presentes en nuestras pacientes, junto con sus frecuencias de aparición.

Tabla 4. Antecedentes médico-ginecológicos.

ANTECEDENTE GINECOLÓGICO	n (%)
EIP previa	6 (1,7)
DIU	30 (8,6)
Anticoncepción hormonal	60 (17,3)
Píldora postcoital	12 (3,5)
Endometriosis	6 (1,7)
Miomas	20 (5,8)
Infertilidad	57 (16,4)
Total	347 (100)

De las 57 pacientes con diagnóstico de infertilidad el 52,6% se encontraba en tratamiento, siendo la FIV la técnica de reproducción asistida más empleada (83,3%), frente a la IA (13,33%) u otras técnicas (3,37%).

5.2.2. SINTOMATOLOGÍA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

5.2.2.1. Datos clínicos y de exploración física:

- El tiempo medio de amenorrea (DE) el día del diagnóstico fue 6 (1,71) semanas.
- El principal motivo de consulta a urgencias de forma previa al diagnóstico fue el sangrado vaginal, seguido del dolor abdominal (Figura 10).

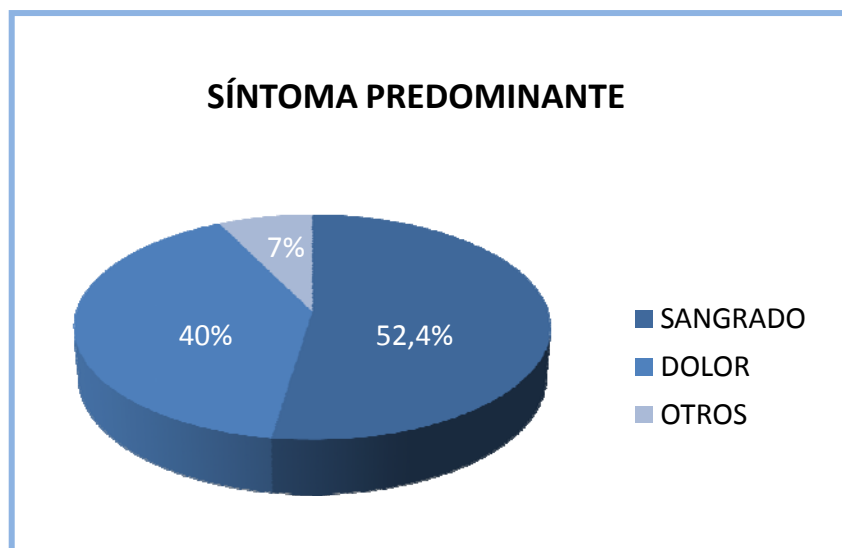
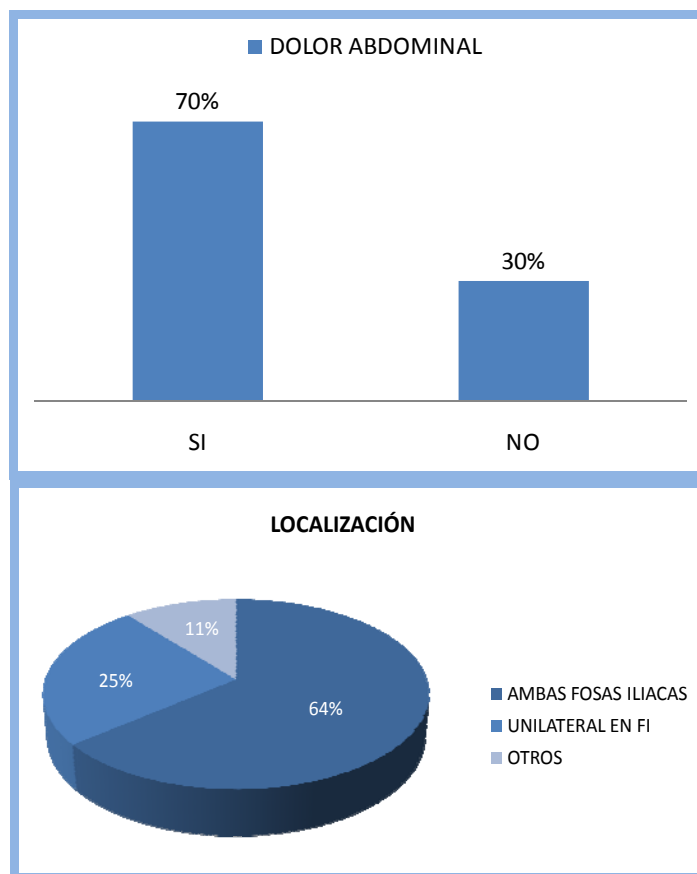


Fig. 10. Síntoma predominante de consulta.

El 6,9% de la muestra estaba asintomática en el diagnóstico, y en un 15,27% de las pacientes la exploración física no presentaba hallazgos patológicos. Presentaban la triada típica, amenorrea, sangrado vaginal y dolor abdominal el 55,3% de los EE. Los síntomas y signos más frecuentes y característicos de nuestra muestra, se detallan en la tabla 5 y las figuras 11 y 12, destacando la presencia del sangrado vaginal y el dolor abdominal como los más habituales frente al resto de la clínica.

Tabla 5. Frecuencia de aparición de signos y síntomas en el debut.

SÍNTOMAS	n %
Sangrado vaginal	273 (78,7)
Dolor abdominal	243 (70)
Masa abdominal palpable	4 (1,2)
Sincope	28 (8,1)
Total	347 (100)



Figs. 11 y 12. Frecuencias de aparición de dolor abdominal, distribución de frecuencias en función de la localización del EE.

5.2.2.2. Pruebas diagnósticas complementarias:

- Pruebas de laboratorio:

El valor medio (DE) de β HCG en el diagnóstico fue 2.715,8 (4.649,1) U/L.

Fue preciso realizar controles seriados de concentraciones plasmáticas de β HCG para llegar al diagnóstico de EE en el 42,7% de las pacientes.

- Valoración ecográfica:

Las características de los hallazgos ecográficos típicos del EE en nuestro grupo poblacional se ven reflejados en la tabla 6, en ella se muestra que en el 94,2% de los casos la ecografía contribuyó al diagnóstico de certeza de EE.

Tabla 6. Hallazgos ecográficos en el diagnóstico.

CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS	n (%)
Ausencia de signos de gestación intra-extrauterina (PUL)	20 (5,8)
Presencia de pseudosaco	46 (13,3)
EE sin latido cardiaco fetal	309 (89)
EE con latido cardiaco fetal	27 (7,8)
Localización del EE	
Derecho	196 (56,5)
Izquierdo	123 (35,4)
Cornual	9 (2,6)
Douglas	2 (0,6)
Desconocida	17 (4,9)
Líquido libre abdominal	195 (56,2)

El tamaño medio (DE) de la masa ectópica fue de 20 (13,22) mm, con un diámetro máximo de 90 mm y un mínimo de 5 mm.

5.2.3. CLASIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO:

En función del tipo de tratamiento recibido y la evolución del mismo construimos el algoritmo de distribución de los casos de la muestra, en él se puede observar cómo en el 53,3% de los casos se optó inicialmente por tratamiento médico conservador, mientras que en el 46,7% fue necesaria intervención quirúrgica directa.

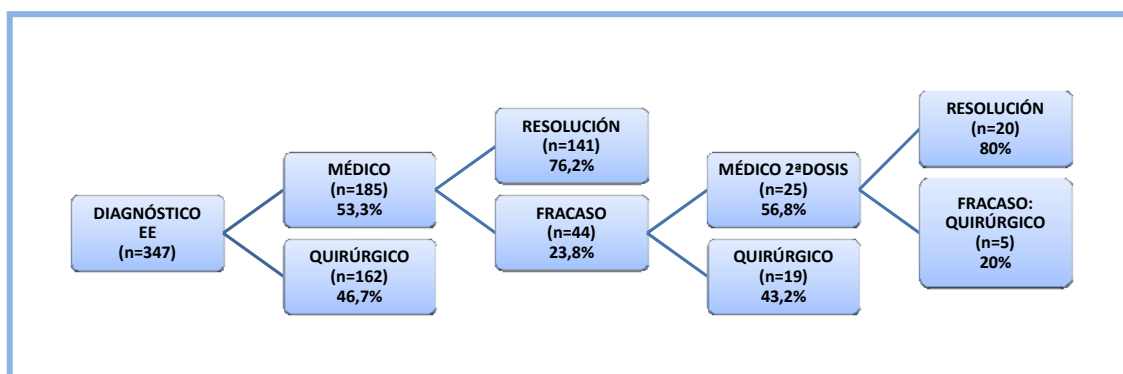


Fig.13: Algoritmo de distribución de los casos en nuestra población según resultados terapéuticos.

5.2.3.1. Tratamiento quirúrgico:

El 53,6% de la muestra fue necesario tratamiento quirúrgico en algún momento, bien como tratamiento inicial (87,1%) o como rescate al fracaso del tratamiento con MTX (12,9%).

La técnica quirúrgica predominante fue la salpinguectomía ipsilateral (89,2%). Además en un 3,2% la salpinguectomía se acompañó de obstrucción tubárica bilateral por deseo de la paciente o recomendación facultativa. En el 7,6% restante se realizaron otras técnicas como la resección del muñón de salpinguectomía previa o la aspiración del aborto tubárico apoyado en fimbrias.

La cirugía fue mayoritariamente por vía laparoscópica, requiriendo la reconversión a laparotomía de forma excepcional (Figura 14).

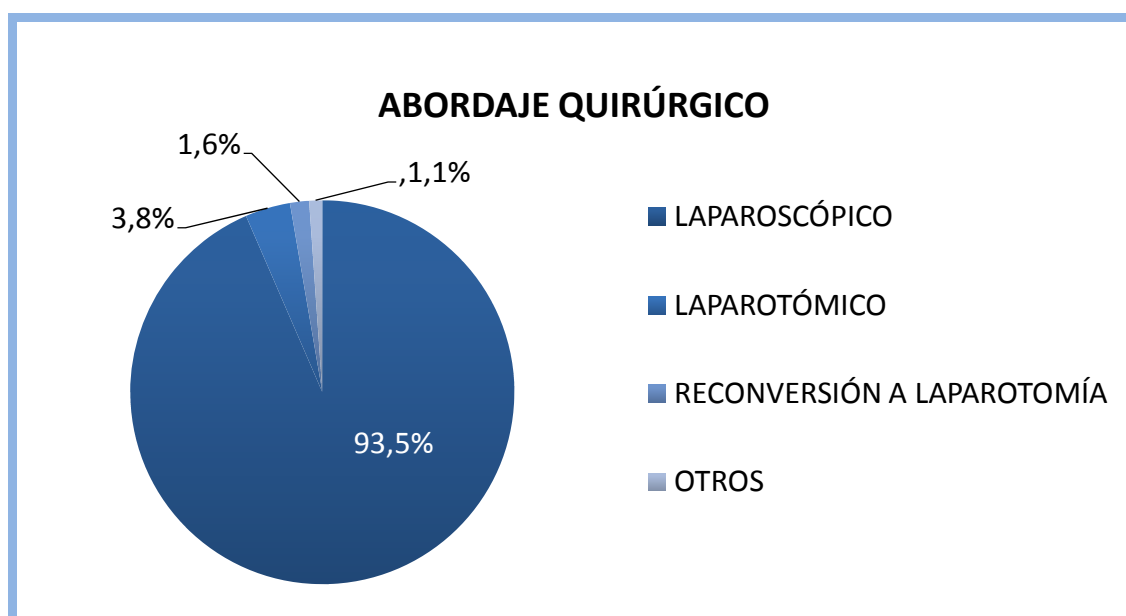


Fig. 14. Distribución de las frecuencias de abordaje quirúrgico.

La indicación del tratamiento quirúrgico fue la ruptura tubárica en el 64,3% de los casos. Las causas de intervención quirúrgica en los EE no accidentados se resumen en la tabla 7, destacando la ausencia de criterios de tratamiento médico como la principal.

Tabla 7. Causas de indicación de cirugía en ausencia de EE accidentado.

INDICACIÓN QUIRÚRGICA EN EE NO ACCIDENTADOS	n %
Ausencia de criterios de tratamiento médico	81 (78)
Ausencia de resolución del EE tras dos dosis de MTX	5 (4,8)
Elección de la paciente	5 (4,8)
Aborto tubárico (Error diagnóstico)	5 (4,8)
EE sobre EE previo/trompa ligada previamente/sobre muñón de salpinguectomía	8 (7,6)

5.2.3.2. Tratamiento médico:

En el 76,21% de los EE tratados médicamente se obtuvo resolución completa con dosis única (éxito).

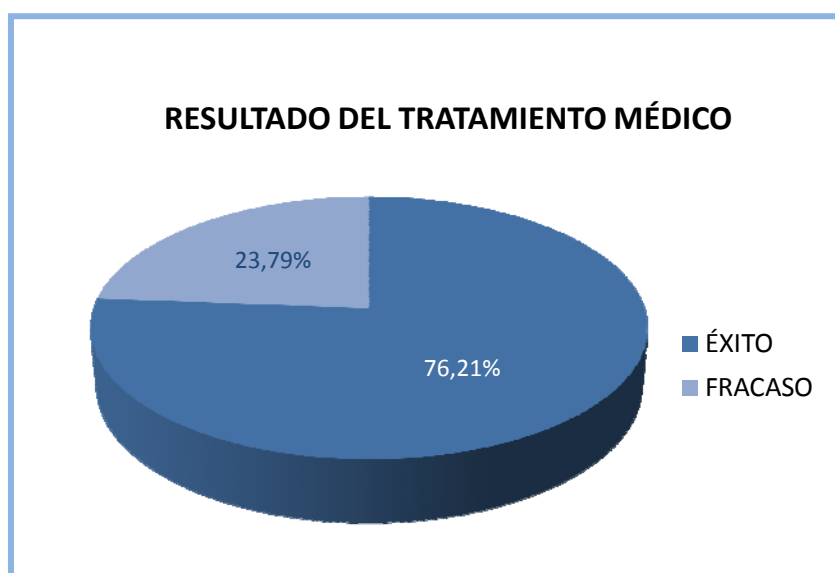


Fig. 15. Distribución de los casos en función de la respuesta al tratamiento médico.

Fracaso terapéutico:

En el 23,79% el tratamiento con dosis simple de MTX fue insuficiente para lograr la resolución completa del cuadro clínico precisando terapia accesoria (una segunda dosis de MTX y/o tratamiento quirúrgico).

De los pacientes sometidos a tratamiento médico que requirieron cirugía (13%, n=24), esta se indicó tras la primera dosis de MTX en el 79,2% de los casos (1D Qx), tras la segunda en el 20,8% restante (2D Qx). La indicación quirúrgica fue la ruptura tubárica en el 8,6% de los casos (n=16).

El tiempo transcurrido hasta la realización de la intervención dependió del tratamiento al que se había sometido a la paciente con anterioridad, como se refleja en la tabla 8.

Tabla 8: Tiempo transcurrido hasta la intervención quirúrgica.

DÍA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO (Días)	Mediana (RIQ)
Tras dosis única de Metotrexato (1D Qx)	6 (4)
Tras dos dosis de Metotrexato (2D Qx)	13 (10)

En las pacientes sometidas a dos dosis de MTX (2D) (13,5%), la mediana del día en que se produjo la administración fue el séptimo tras el diagnóstico.

5.2.3.3. Duración del ingreso hospitalario:

El tiempo mediano de ingreso en planta de ginecología tras diagnóstico y tratamiento del EE fue 2 días, con un máximo de 7 y un mínimo de 1 día. En el 77,8% de los casos no se superó la cifra mediana de ingreso. La duración de la estancia hospitalaria varía en función del tratamiento recibido, según se identifica en la tabla 9:

Tabla 9: Duración del ingreso en relación al tratamiento.

TRATAMIENTO	DURACIÓN MEDIANA	RIQ	Mín-Max
Cirugía directa (Qx)	2	1	(1-7)
Dosis única de MTX (1D)	1	1	(1-5)
Dosis única más cirugía (1D Qx)	3	2	(2-7)
Dos dosis de MTX (2D)	2	2	(2-5)
Dos dosis más cirugía (2D Qx)	4	4	(4-6)

5.2.4. EVOLUCIÓN POST-TRATAMIENTO:

Las frecuencias de aparición de distintos síntomas y signos una vez instaurado el tratamiento médico o quirúrgico, aparecen reflejadas en la tabla 10 destacando el incremento del dolor abdominal o su aparición súbita y el desarrollo de una hemorragia peritoneal que son los más frecuentes.

Tabla 10. Evolución clínica tras el tratamiento.

SÍNTOMAS	n (%)
Hipotensión arterial en post-tratamiento	58 (16,8)
Taquicardia en post-tratamiento	44 (12,7)
Aumento o aparición brusca del dolor	78 (22,5)
Anemización	52 (15)
Hemoperitoneo	121 (34,9)

Del total de los EE, 120 pacientes sufrieron una ruptura tubárica en algún momento del proceso (64,2% de la muestra), de éstos el 87,3% (n=106) fue tratado quirúrgicamente desde el diagnóstico inicial, el 1,7% (n=2) tras dos dosis de MTX, y el 10% (n=12) tras una dosis de MTX. La fecha más precoz de la ruptura de la trompa entre los pacientes tratados médicamente fue el cuarto día post-tratamiento, nunca antes.

En el contexto de las complicaciones postquirúrgicas no se identificaron casos de tromboembolismo pulmonar ni infecciones de la herida quirúrgica. Ninguna de las pacientes falleció (100% de supervivencia).

El 18,7% de las pacientes visitó urgencias fuera de protocolo tras el alta del hospital. La principal causa de consulta fue la presencia de dolor abdominal (61,53%), seguido de sangrado vaginal (26,15%), y la coexistencia de dolor y sangrado vaginal (4,61%) como motivos mayoritarios. Otras razones minoritarias de consulta en Urgencias fueron fiebre, dolor umbilical y vulvovaginitis.

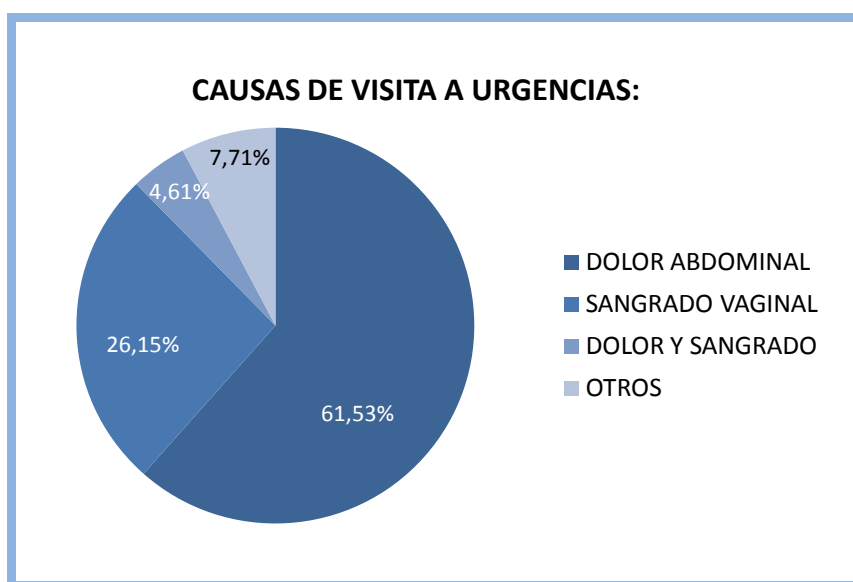


Fig. 16. Distribución de la causas de visita a Urgencias.

De las 322 con deseo genésico el 36,1% logró una gestación evolutiva. La mediana del tiempo transcurrido entre la resolución del EE y el logro de la gestación fue de 9 meses (14), con un mínimo de 1 y un máximo de 54 meses.

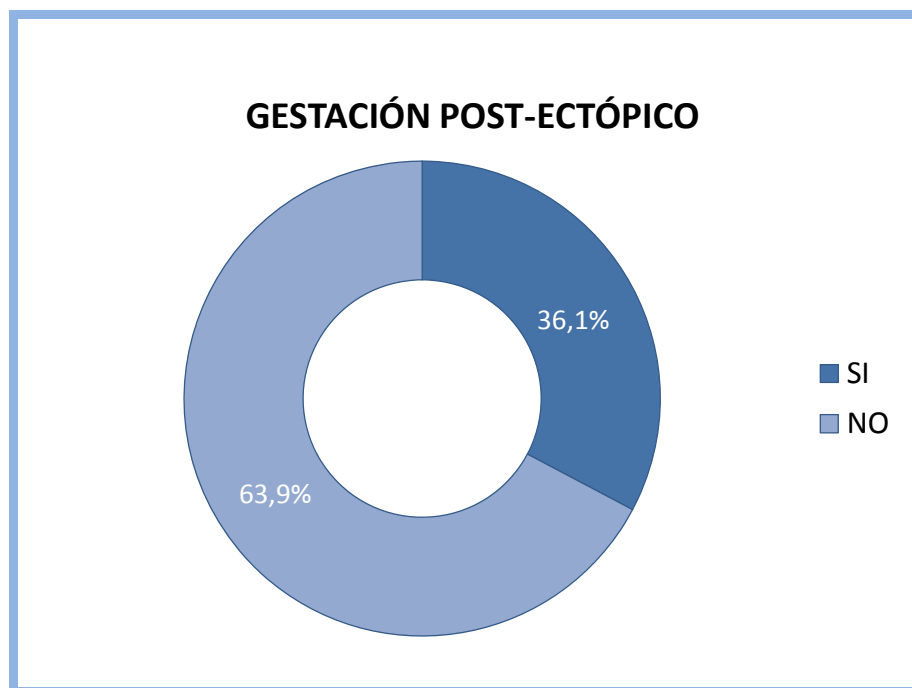


Fig. 17. Distribución de la población según logro de gestación post-ectópico.

5.2.5. SEGUIMIENTO AMBULATORIO:

Las pacientes tratadas quirúrgicamente fueron citadas en su totalidad y según protocolo al mes de la cirugía para control evolutivo y recibir los resultados histológicos.

El control ambulatorio de las pacientes tratadas médicamente consistió en controles seriados de cifras de β HCG plasmáticas así como observación de la evolución clínica, según el protocolo de Stovall.

En la figura 18 podemos observar las cifras mediana de β HCG en los días primero, cuarto y séptimo tras el diagnóstico y tratamiento médico del EE, así como su tendencia progresivamente descendente como respuesta al tratamiento médico.

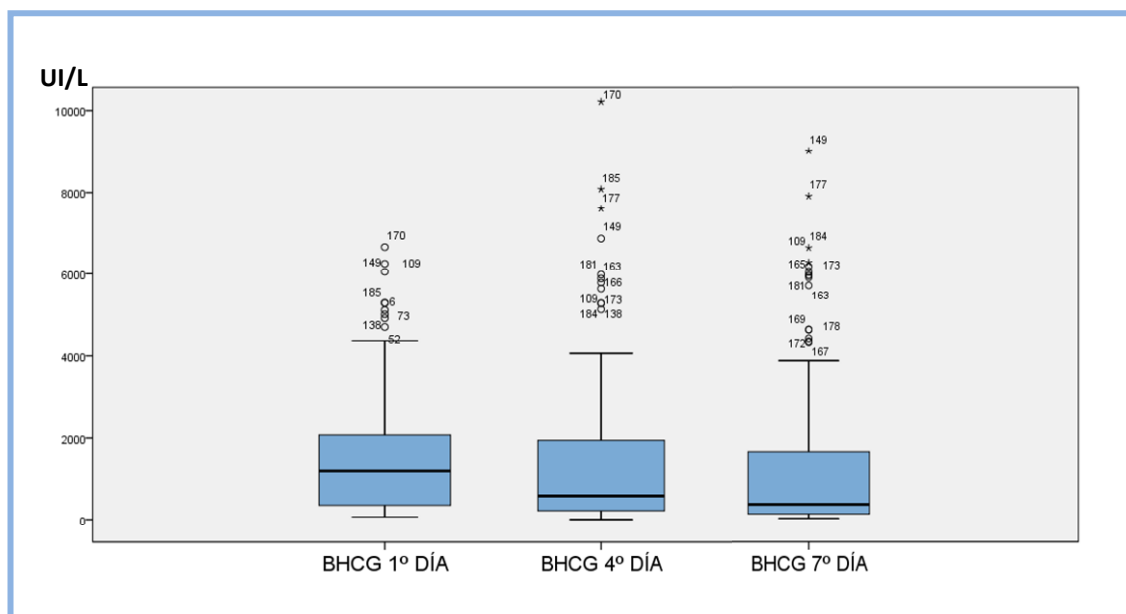


Fig. 18. Evolución de las medianas de β HCG en los días 1º, 4º y 7º tras tratamiento médico.

Como orientación a la respuesta terapéutica, el 41,7% de nuestra población experimentó incremento en la cifra de β HCG plasmática en el día cuarto post-tratamiento en comparación con la cifra diagnóstica. Mientras que en el 16,6% de la muestra no se identificó un descenso igual o superior al 15% en los valores de β HCG plasmática del cuarto al séptimo día post-tratamiento.

La mediana de semanas en normalizar las cifras de β HCG plasmática en las pacientes sometidas a una dosis de MTX fue de 4 semanas; 1 semana más para aquellas que precisaron dos dosis de tratamiento médico.

Tabla 11. Tiempo transcurrido hasta la normalización de los valores de β HCG.

TIEMPO EN NEGATIVIZAR BHCG	MEDIANA	RIQ	Mín-Max
Dosis simple de Metotrexato	4	3	1-9
Dos dosis de Metotrexato	5	4	3-14

5.3. IMPACTO DEL RESULTADO TERAPÉUTICO:

5.3.1. REPERCUSIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO ELEGIDO (ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD):

Para realizar el cálculo de los gastos generados por cada una de las líneas terapéuticas del EE, se tuvieron en cuenta los costes directos e indirectos. Así dentro de los costes directos se consideraron las actividades y materiales de cada proceso según datos económicos correspondientes al primer semestre de 2011. Para la valoración de los costes indirectos se tuvieron en cuenta los gastos de gestión y administración, amortización, mantenimiento, limpieza y las bajas laborales. El cálculo de la incapacidad laboral temporal se basó en el Real decreto legislativo 1/1994, de 20 de Junio, por el que se aprueba la Ley general de la Seguridad Social (BOE 29/6){320 Anónimo 2011}}y precisó el conocimiento de los datos de ocupación laboral de la mujer en edad fértil y el salario medio de la mujer de este grupo etario (tablas 12 y 13), ambos para el año 2008 (para equipararse a los individuos de nuestra muestra).

Se emplearon los datos del INE relativos al año 2008 por tratarse de la publicación más reciente dentro del intervalo temporal de nuestra investigación (2002-2009).

Tabla 12. Datos de ocupación laboral de la mujer en edad fértil en el año 2008 (INE 2011).

Encuesta de Población Activa				
Tasas de actividad, paro y empleo, por sexo y distintos grupos de edad				
Unidades: Porcentaje				
	Tasa de empleo			
	2008TIV	2008TIII	2008TII	2008TI
Mujeres				
Total	43,6	44,07	44,08	43,77
Notas:				
1.- Tasas de actividad: Porcentaje de activos respecto de la población de cada grupo de edad.				
2.- Tasa de empleo: Porcentaje de ocupados respecto de la población de cada grupo de edad				
3.- Tasas de paro: Porcentaje de parados respecto de la población activa de cada grupo de edad.				

Tabla 13: Datos de salario medio de la mujer en edad fértil en el año 2008 (INE 2011).

Encuesta anual de estructura salarial (CNAE-2009). Serie 2008-2009	
Resultados Nacionales: Ganancia media anual por trabajador	
Sexo y Edad	
Unidades: euros	
	Mujeres
2008	
Todas las edades	18910,62
Copyright INE 2011	

A continuación se exponen los gastos inherentes a los distintos procesos que constituyen el manejo diagnóstico-terapéutico del EE en función de la respuesta terapéutica y sus posibles complicaciones (tablas 14-19).

Tabla 14. Coste estimado del diagnóstico del EE.

PROCESO	DESGLOSE	COSTE (€)
DIAGNÓSTICO		84,65
COSTES DIRECTOS		
TRIAGE		11,47
URGENCIAS DE GINECOLOGÍA (30 minutos)		68,82
Personal	Facultativo	24,86
	Enfermera (DUE)	15,33
	Auxiliar de enfermería (AE)	9,56
	Personal de apoyo (PA)	9,54
Material	Espéculo vaginal plástico	0,39
	Guante látex estéril (2)	0,32
	Paño quirúrgico estéril (1)	0,51
	Protector sonda vaginal (1)	0,10
Pruebas diagnosticas	Ecografía	4,60
	Test de embarazo en orina	1,02
	βHCG plasmática	2,59
COSTES INDIRECTOS		
URGENCIAS		4,36

Tabla 15. Coste estimado del tratamiento quirúrgico directo del EE.

PROCESO	DESGLOSE	COSTE (€)
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DIRECTO (Qx)		1.337,93
COSTES DIRECTOS		
URGENCIAS DE GINECOLOGÍA (10 minutos)		38,3
Personal	Facultativo	8,29
	Enfermera (DUE)	5,11
	Auxiliar de enfermería (AE)	3,19
	Personal de apoyo (PA)	3,18
Estudio analítico preoperatorio	Hemograma	1,63
	Cruzar y reservar sangre	16,9
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		894,9
Personal	(Espera de camas, Qx, REA)	282,23
Anestésicos		8,27
Fungible		604,4
ESTUDIO HISTOLÓGICO		30,39
HOSPITALIZACIÓN	2 días	263,10
FARMACIA		41,24
Medicación	Quirófano, REA, ingreso	33,01
RR.HH. Farmacia		8,23
CONSULTA POSTOPERATORIA (15 minutos)		17,21
Personal	Facultativo	12,43
	AE	4,78
COSTES INDIRECTOS		
BLOQUE QUIRÚRGICO		48,43
	Gastos estructurales	29,11
	Amortización	6,35
	Mantenimiento y limpieza	12,40
	Gestión y administración	0,57
BAJA LABORAL		0,00
CONSULTA POSTOPERATORIA		4,36

Tabla 16. Coste estimado del tratamiento médico del EE con dosis única de MTX.

PROCESO	DESGLOSE	COSTE (€)
TRATAMIENTO MÉDICO (1D)		1.808,04
COSTES DIRECTOS		
URGENCIAS DE GINECOLOGÍA (10 minutos)		31,06
Personal	Facultativo	8,29
	Enfermera (DUE)	5,11
	Auxiliar de enfermería (AE)	3,19
	Personal de apoyo (PA)	3,18
Fungible	Venoclisis	9,44
Pruebas diagnosticas	Hemograma	1,63
	Bioquímica	0,22
HOSPITALIZACIÓN	1 día	131,55
FARMACIA		10,76
Medicación	Metotrexate (82mg)	2,53
RR.HH. Farmacia		8,23
CONTROLES AMBULATORIOS	(5)	198,75
Triage		11,47
Personal	Facultativo	8,29
	Enfermera (DUE)	5,11
	Auxiliar de enfermería (AE)	3,19
	Personal de apoyo (PA)	3,18
Material	Espéculo vaginal plástico	0,39
	Guante látex estéril (2)	0,32
	Paño quirúrgico estéril (1)	0,51
	Protector sonda vaginal (1)	0,10
Pruebas diagnosticas	Ecografía	4,60
	βHCG plasmática	2,59
COSTES INDIRECTOS		
URGENCIAS		4,36
BAJA LABORAL	5 semanas	1.409,76
CONTROLES AMBULATORIOS	(5)	21,8

Tabla 17. Coste estimado del tratamiento médico del EE que se complica y precisa solución quirúrgica.

PROCESO	DESGLOSE	COSTE (€)
TRATAMIENTO MÉDICO QUE PRECISA CIRUGÍA (1D Qx)		1.926,98
COSTES DIRECTOS		
TRATAMIENTO 1D HASTA FECHA CIRUGÍA		187,06
TRIAGE		11,47
URGENCIAS DE GINECOLOGÍA (10 minutos)		47,64
Personal	Facultativo	8,29
	Enfermera (DUE)	5,11
	Auxiliar de enfermería (AE)	3,19
	Personal de apoyo (PA)	3,18
Fungible	Venoclisis	9,44
Estudio analítico preoperatorio	Hemograma	1,63
	Cruzar y reservar sangre	16,9
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		894,9
Personal	(Espera de camas, Qx, REA)	282,23
Anestésicos		8,27
Fungible		604,4
ESTUDIO HISTOLÓGICO		30,39
HOSPITALIZACIÓN	3 días	394,65
FARMACIA		41,24
Medicación	Quirófano, REA, ingreso	33,01
RR.HH. Farmacia		8,23
CONSULTA POSTOPERATORIA (15 minutos)		17,21
Personal	Facultativo	12,43
	AE	4,78
COSTES INDIRECTOS		
DEL TRATAMIENTO MÉDICO (hasta 6º día)		4,36
BLOQUE QUIRÚRGICO		48,43
	Gastos estructurales	29,11
	Amortización	6,35
	Mantenimiento y limpieza	12,40
	Gestión y administración	0,57
BAJA LABORAL	9 días	245,17
CONSULTA POSTOPERATORIA		4,36

La mediana del tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento médico hasta la fecha de la cirugía es de 6 días. Por lo tanto la estimación de costes de esta línea terapéutica (1D Qx) incluirá los gastos inherentes al tratamiento médico con MTX hasta el sexto día y los gastos derivados de la realización de la intervención quirúrgica.

Tabla 18. Coste estimado del tratamiento médico del EE que se complica y precisa una segunda dosis.

PROCESO	DESGLOSE	COSTE (€)
TRATAMIENTO MÉDICO DOS DOSIS (2D)		2.515,85
COSTES DIRECTOS		
TRATAMIENTO 1D HASTA FECHA 2ª DOSIS		187,06
TRIAGE		11,47
URGENCIAS DE GINECOLOGÍA (10 minutos)		31,06
Personal	Facultativo	8,29
	Enfermera (DUE)	5,11
	Auxiliar de enfermería (AE)	3,19
	Personal de apoyo (PA)	3,18
Fungible	Venoclisis	9,44
Pruebas diagnosticas	Hemograma	1,63
	Bioquímica	0,22
HOSPITALIZACIÓN	2 días	263,10
FARMACIA		10,67
Medicación	Metotrexate (79mg)	2,44
RR.HH. Farmacia		8,23
CONTROLES AMBULATORIOS	(6)	238,5
Triage		11,47
Personal	Facultativo	8,29
	Enfermera (DUE)	5,11
	Auxiliar de enfermería (AE)	3,19
	Personal de apoyo (PA)	3,18
Material	Espéculo vaginal plástico	0,39
	Guante látex estéril (2)	0,32
	Paño quirúrgico estéril (1)	0,51
	Protector sonda vaginal (1)	0,10
Pruebas diagnosticas	Ecografía	4,60
	βHCG plasmática	2,59
COSTES INDIRECTOS		
DEL TRATAMIENTO MÉDICO (hasta 7º día)		4,36
BAJA LABORAL	6 semanas	1.743,47
CONTROLES AMBULATORIOS	(6)	26,16

Desde la administración del tratamiento médico con MTX hasta la segunda dosis del mismo la mediana de días transcurridos es 7 días. De ahí a que los costes atribuibles al tratamiento médico con dos dosis de MTX (2D) consistan en los generados por el tratamiento médico en dosis simple hasta el séptimo día junto con los de la segunda dosis.

Tabla 19. Coste del tratamiento médico del EE con dos dosis de MTX que se complica y precisa solución quirúrgica.

PROCESO	DESGLOSE	COSTE (€)
TRATAMIENTO MÉDICO QUE PRECISA DOS DOSIS Y CIRUGÍA (2D Qx)		2.453,18
COSTES DIRECTOS		
TRATAMIENTO 2D HASTA FECHA CIRUGÍA		558,77
TRIAGE		11,47
URGENCIAS DE GINECOLOGÍA (10 minutos)		47,74
Personal	Facultativo	8,29
	Enfermera (DUE)	5,11
	Auxiliar de enfermería (AE)	3,19
	Personal de apoyo (PA)	3,18
Fungible	Venoclisis	9,44
Estudio analítico preoperatorio	Hemograma	1,63
	Cruzar y reservar sangre	16,9
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA		894,9
Personal	(Espera de camas, Qx, REA)	282,23
Anestésicos		8,27
Fungible		604,4
ESTUDIO HISTOLÓGICO		30,39
HOSPITALIZACIÓN	2 días	263,10
FARMACIA		41,24
Medicación	Quirófano, REA, ingreso	33,01
RR.HH. Farmacia		8,23
CONSULTA POSTOPERATORIA (15 minutos)		17,21
Personal	Facultativo	12,43
	AE	4,78
COSTES INDIRECTOS		
DEL TRATAMIENTO MÉDICO (hasta 13º día)		4,36
BLOQUE QUIRÚRGICO	(2)	48,43
	Gastos estructurales	29,11
	Amortización	6,35
	Mantenimiento y limpieza	12,40
	Gestión y administración	0,57
BAJA LABORAL	16 días	531,21
CONSULTA POSTOPERATORIA		4,36

Desde el inicio del tratamiento médico hasta la fecha de realización de la cirugía, en aquellas pacientes que precisan dos dosis de MTX y cirugía para la resolución del EE (2D Qx) la mediana de tiempo transcurrido es 13 días. Por este motivo el cálculo de los costes que derivan de esta modalidad terapéutica incluyen los gastos debidos a los siete

primeros días tras la administración del MTX, junto a los de la segunda dosis y sus controles durante seis días más y sumados a los propios del proceso quirúrgico.

Como resultado, la modalidad terapéutica del EE más barata fue la cirugía directa (tabla 14) seguida del tratamiento médico con MTX en dosis única (tabla 15), sin embargo el fracaso de la dosis única conllevó un incremento llamativo de los gastos según el tratamiento de rescate precisado.

5.3.2. REPERCUSIÓN DEL TRATAMIENTO SOBRE LA MORBI-MORTALIDAD:

Dado que no se registraron exitus ni complicaciones mayores no fue posible realizar el estudio sobre la relación entre estas variables y las diferentes alternativas terapéuticas.

Se identificó una relación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento recibido (médico y quirúrgico de entrada) y el descenso en las cifras de hemoglobina, como queda reflejado en la siguiente tabla:

Tabla 20: Relación entre el tratamiento y su morbi-mortalidad.

	TRATAMIENTO MEDICO n (%)	TRATAMIENTO QUIRÚRGICO n (%)	p
ANEMIZACIÓN	10 (5,4)	42 (25,9)	<0,0001
GESTACIÓN POST-EE	76 (42,9)	40 (27,6)	0,004

Igualmente la asociación entre el logro de gestación tras la experiencia de un embarazo ectópico y el tipo de tratamiento recibido fue estadísticamente significativa,

objetivándose un mayor número de embarazos entre las pacientes que recibieron tratamiento médico frente al quirúrgico directo. Sin embargo no se pudo demostrar relación entre la consecución de un embarazo y el fracaso de la terapia médica.

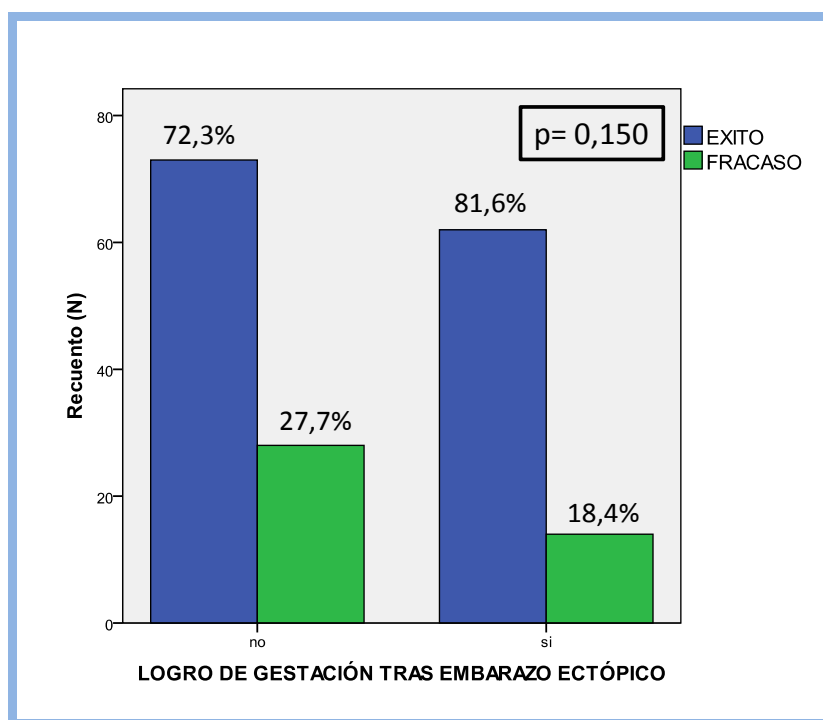


Fig. 19. Relación entre la respuesta al tratamiento médico y el futuro genésico.

Del mismo modo analizamos si existían cambios en la morbilidad en función de la indicación quirúrgica, ruptura tubárica (EE accidentado) u otra (EE no accidentado), identificando una intensa asociación del EE accidentado con la anemización de la paciente. No se identificaron diferencias en cuanto al futuro genésico.

Tabla 21. Relación entre la indicación de la cirugía y la morbi-mortalidad.

	EE NO ACCIDENTADO n (%)	EE ACCIDENTADO n (%)	p
GESTACIÓN POST-EE	21 (30,4)	31 (26,5)	0,563
ANEMIZACIÓN	3 (4,3)	47 (40,2)	<0,0001

5.3.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO:

5.3.3.1. EPIDEMIOLOGÍA Y ANTECEDENTES PERSONALES:

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las edades entre los dos grupos, éxito terapéutico, y fracaso.

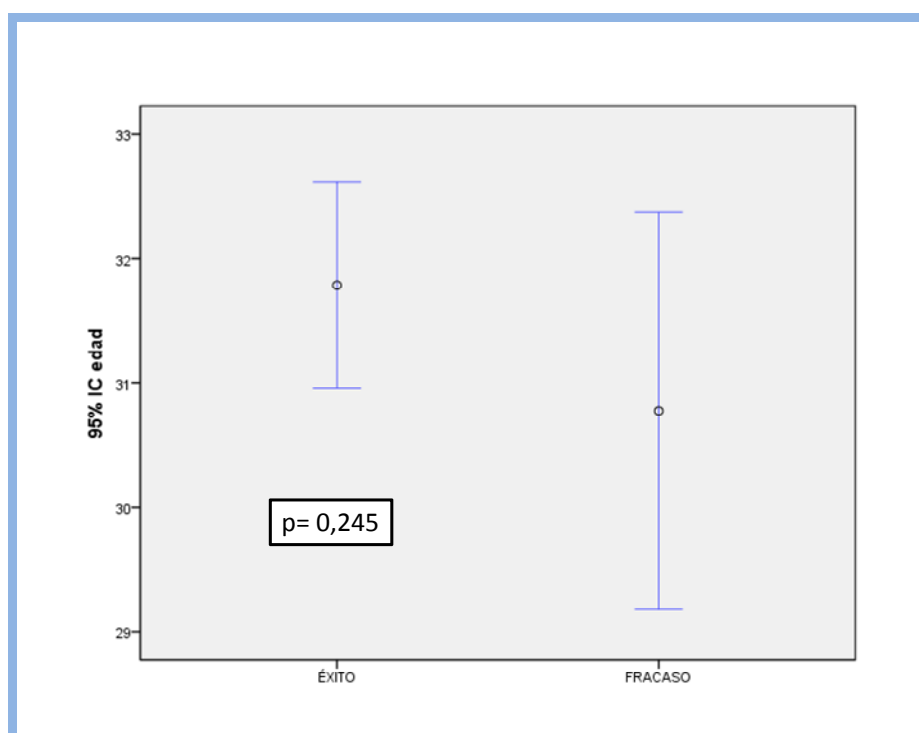


Fig. 20. Relación entre la edad y la respuesta al tratamiento.

Tampoco se encontraron diferencias entre el desenlace del tratamiento y el grupo etario al que perteneciese la paciente, como queda reflejado en la figura 21:

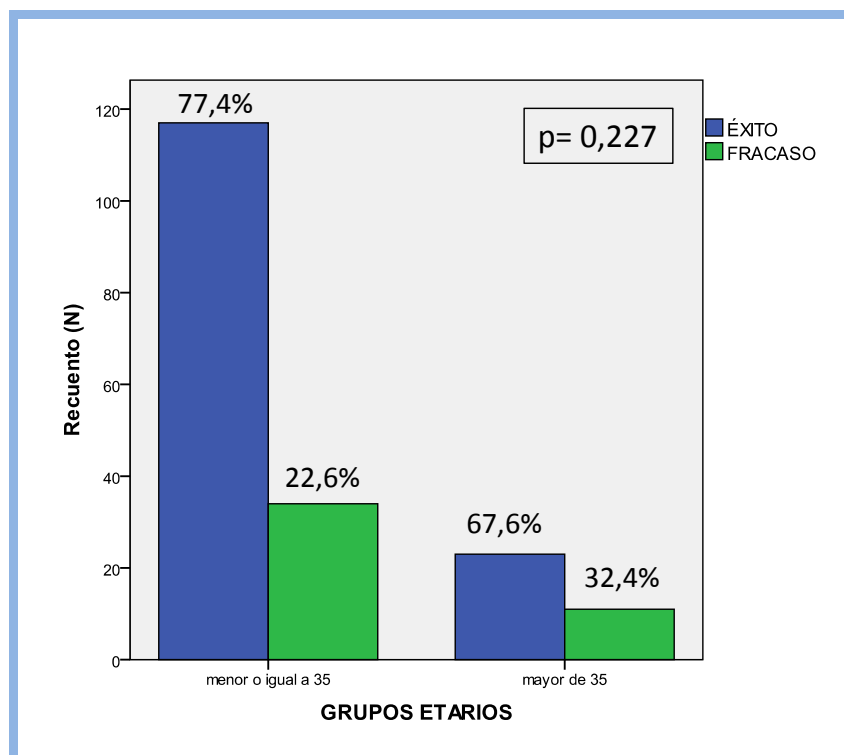


Fig. 21. Relación entre el grupo etario y la respuesta al tratamiento médico.

Del mismo modo no se detectó relación alguna entre la ausencia de factores de riesgo y el resultado terapéutico, presentando el 24,3% de los casos sin antecedentes de interés éxito del tratamiento médico, frente al 17,8% que fracasaron ($p = 0,365$).

Tampoco se identificó relación estadísticamente significativa entre ninguno de los antecedentes obstétricos ni medico-ginecológicos y el fracaso del tratamiento médico.

Tabla 22. Relación entre los antecedentes obstétricos y la respuesta al tratamiento.

	ÉXITO MÉDICO 1D Mediana (Máximo-mínimo)	FRACASO MÉDICO 1D Mediana (Máximo-mínimo)	p
nº VIVOS	0 (0-5)	1 (0-6)	0,066
nº IVE/ILE	0 (0-3)	0 (0-2)	0,514
nº ABORTOS	0 (0-3)	0 (0-4)	0,255
nº EE	0 (0-1)	0 (0-1)	0,732

Tabla 23. Relación entre los antecedentes médico-ginecológicos y la respuesta al tratamiento.

	ÉXITO MÉDICO 1D n (%)	FRACASO MÉDICO 1D n (%)	p
TABACO	37 (26,8)	13 (28,9)	0,746
EE	16 (11,4)	6 (13,3)	0,731
QX GINECOLÓGICA	40 (28,6)	14 (31,1)	0,744
OTRA CIRUGÍA	20 (14,3)	5 (11,1)	0,588
EIP	1 (0,7)	2 (4,4)	0,147
DIU	6 (4,3)	3 (6,7)	0,456
ACHO	24 (17,1)	9 (20)	0,663
POSTCOITAL	2 (1,4)	0 (0)	1,000
ENDOMETRIOSIS	2 (1,4)	0 (0)	1,000
MIOMAS	5 (3,6)	3 (6,7)	0,405
INFERTILIDAD	32 (22,9)	6 (13,3)	0,169
TRA	16 (11,4)	2 (4,4)	0,249

5.3.3.2. SÍNTOMAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

CLINICA:

En relación a la forma de presentación del cuadro, no se observaron diferencias en la amenorrea de ambos grupos.

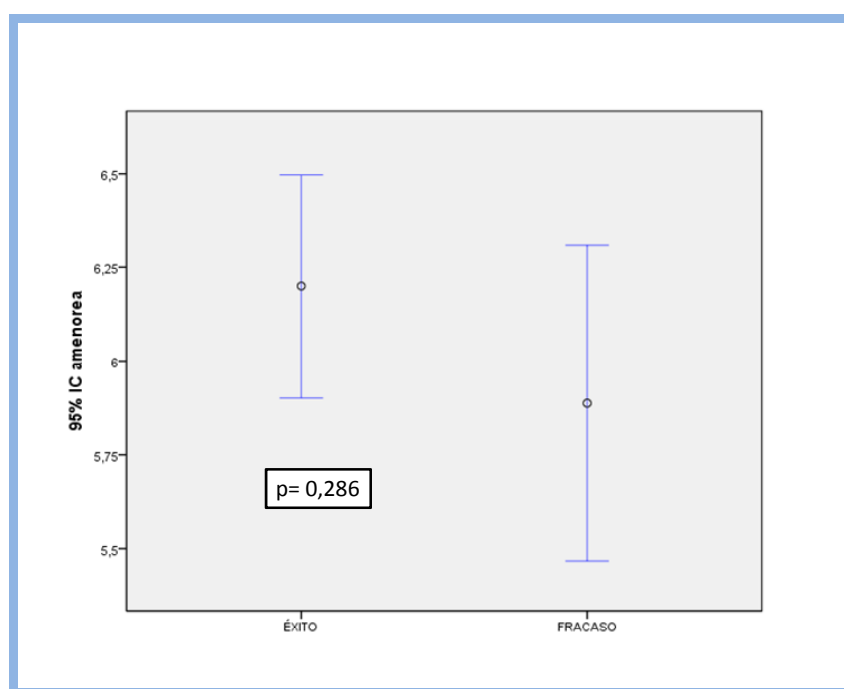
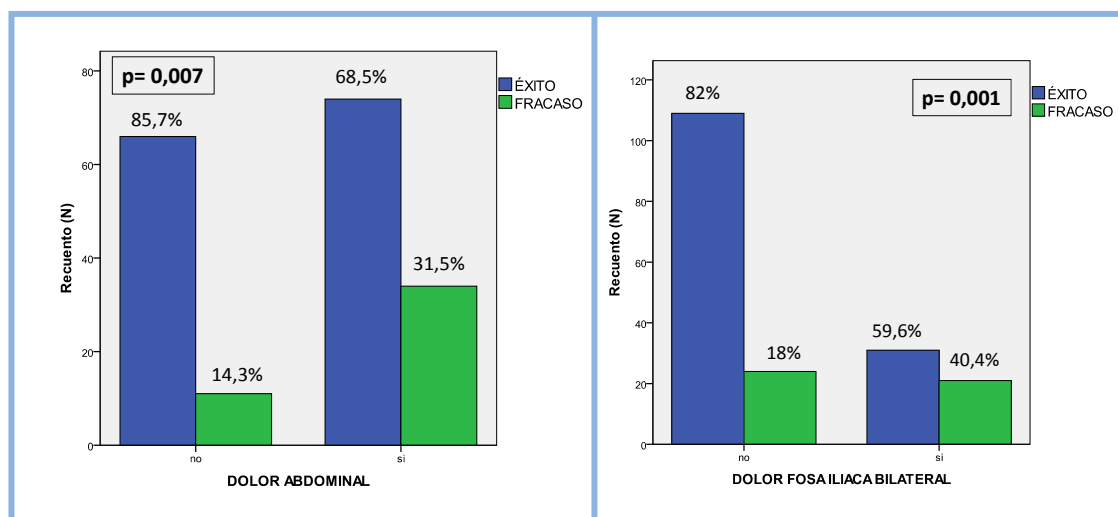


Fig. 22. Relación entre la amenorrea y la respuesta al tratamiento.

El dolor abdominal fue el único síntoma que mostró tener una asociación estadísticamente significativa con la evolución del tratamiento médico. De modo que, como ilustran las figuras 23 y 24, existe mayor probabilidad de éxito del tratamiento en ausencia de dolor abdominal, especialmente si éste es en ambas fosas iliacas.

Tabla 24. Relación entre los síntomas y signos y la respuesta al tratamiento.

	ÉXITO MÉDICO 1D n (%)	FRACASO MÉDICO 1D n (%)	p
ASINTOMÁTICA	11 (7,9)	5 (11,1)	0,544
DOLOR	74 (52,9)	34 (75,6)	0,007
DOLOR FI UNILATERAL	41 (29,3)	13 (28,9)	0,959
DOLOR FI BILATERAL	31 (22,1)	21 (46,7)	0,001
SANGRADO VAGINAL	120 (85,7)	33 (73,3)	0,056
MASA ANEXIAL	0 (0)	2 (4,4)	0,058
SINCOPE	6 (4,3)	0 (0)	0,338



Figs. 23 y 24. Relación existente entre la presencia y características del dolor abdominal y la respuesta al tratamiento.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

El análisis de los datos nos reveló la relación estadísticamente significativa existente entre el título inicial de β HCG plasmática y la evolución del tratamiento con MTX; así valores mayores de la hormona presentan mayor probabilidad de fracaso del tratamiento. El valor medio (DE) de β HCG en las pacientes con éxito terapéutico fue 1.227,2 (1.128,8) U/L, frente al de las pacientes con fracaso del MTX en que fue 2.376,1 (1.820,3) U/L, con una diferencia de medias de 1.148,88 (572,5 - 1.725,2), y un nivel de significación $<0,0001$.

Ante este hallazgo, mediante curvas ROC, buscamos el punto crítico a partir del cual aparece riesgo de fracaso del tratamiento médico. Este punto como muestra la figura 25 es β HCG ≥ 2.000 U/L (percentil 75), con un área bajo la curva de 70,5%, un O.R. de 6, y un VPN de 86,26%.

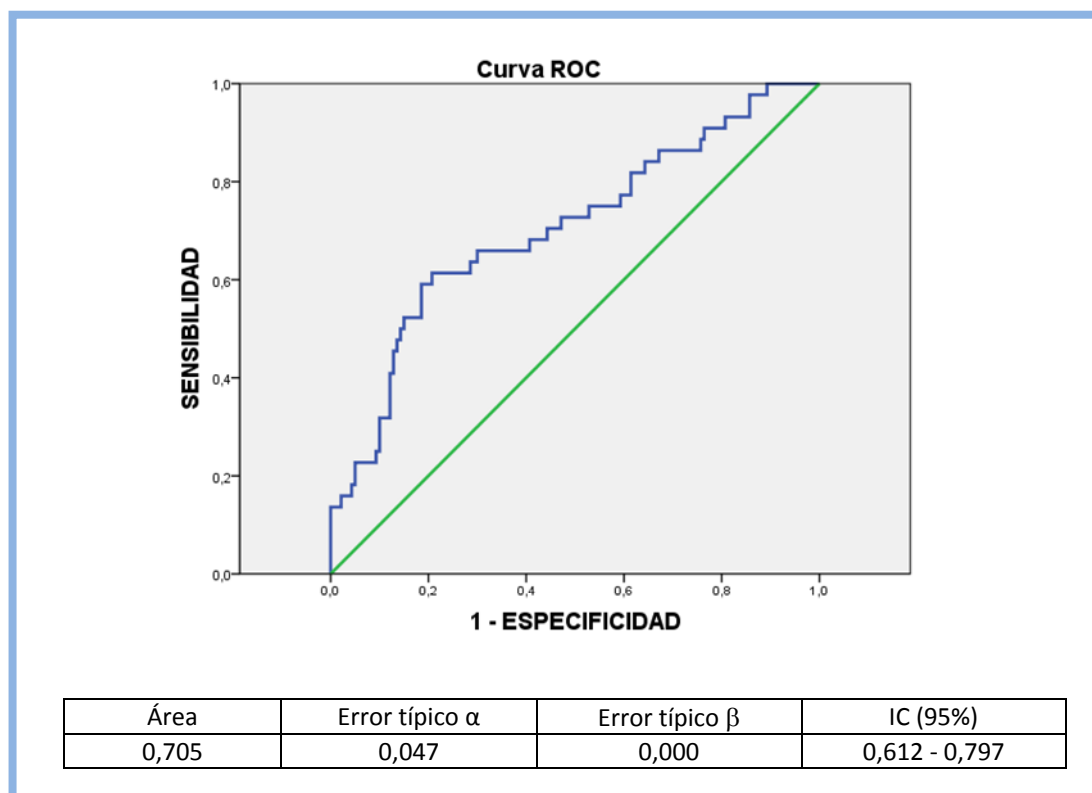
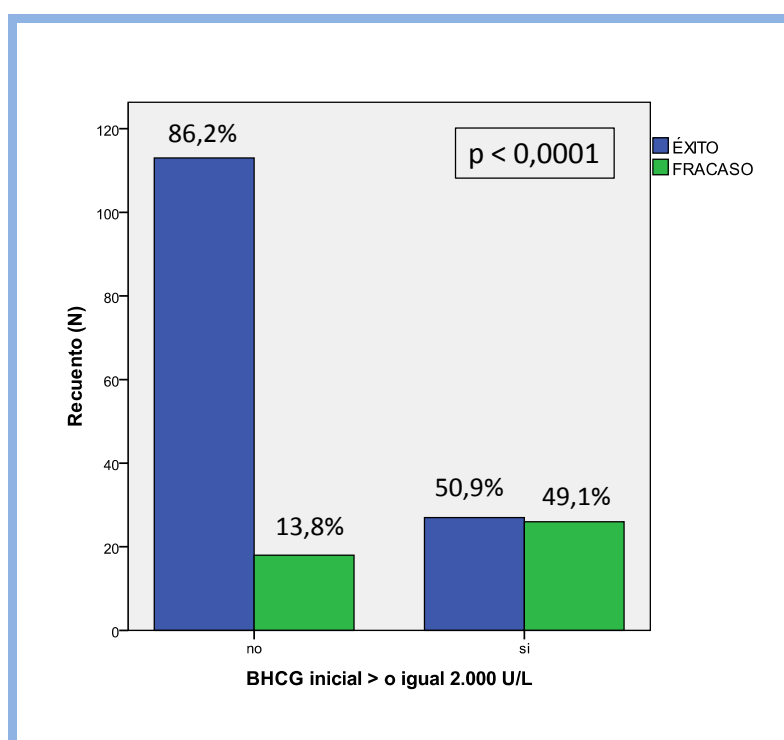


Fig. 25. Curva ROC valor crítico de la β HCG plasmática inicial.

Tabla 25. Índices de validez del valor crítico de BHCG inicial (BHCG ≥ 2000 U/L).

	BHCG inicial ≤ 2000	IC (95%)
Sensibilidad	59,09	(43,43 – 74,75)
Especificidad	80,71	(73,82 – 87,61)
VPP	49,06	(34,65 – 63,46)
VPN	86,26	(79,98 – 92,54)

Existe una relación estadísticamente significativa entre los valores iniciales de BHCG mayores o iguales a 2.000 U/L y la respuesta terapéutica como muestra la figura 26:

Fig. 26. Asociación entre el valor inicial de β HCG > 2.000 U/L y la respuesta al tratamiento médico.

En nuestra muestra el 71% de las pacientes presentó cifras de β HCG ≥ 2000 U/L en el diagnóstico.

La ausencia de hallazgos ecográficos patológicos, es decir, de imágenes intrauterinas pero tampoco extrauterinas sospechosas, se asoció a la evolución correcta de la terapia

médica. En contraposición, como se identifica en la tabla 26, la presencia de pseudosaco en la cavidad endometrial se vinculó a al fracaso.

No se identificaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de la masa ectópica entre ambos grupos, la media (DE) en ambas fue muy similar; 19,2 (8,2) mm para el grupo con éxito terapéutico, y 19,6 (8,3) mm para los del fracaso, con una diferencias de medias de 0,42mm. A pesar de esto, subclasificando el tamaño de la masa ectópica en mayor y menor de 35mm fue posible identificar el nexos del tamaño menor de 35 mm de la masa ectópica con el éxito terapéutico (tabla 26).

Tabla 26. Relación entre las pruebas complementarias y la respuesta al tratamiento.

	ÉXITO MÉDICO 1D n (%)	FRACASO MÉDICO 1D n (%)	p
SEGUIMIENTO BHCG	95 (67,9)	24 (53,3)	0,077
ECO NADA	14 (10)	0 (0)	0,024
PSEUDOSACO	13 (9,3)	10 (22,2)	0,022
EE > 35mm	22 (15,7)	2 (4,4)	0,050
EE LCF NEGATIVO	130 (92,9)	44 (97,8)	0,300
EE LCF POSITIVO	0 (0)	1 (2,2)	0,243
LÍQUIDO LIBRE	52 (37,1)	19 (42,2)	0,542

Por último, en relación a la localización de la masa ectópica, no objetivó correlación alguna entre el lugar de asentamiento de la gestación ectópica y la evolución del tratamiento.

5.3.3.3. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO MÉDICO:

En cuanto a los controles analíticos ambulatorios de la hormona β HCG, se detectó la existencia de relación entre el fracaso del tratamiento médico y los valores plasmáticos de la β HCG en los controles ambulatorios del cuarto y séptimo día, que es estadísticamente significativa. A mayores títulos mayor probabilidad de fracaso.

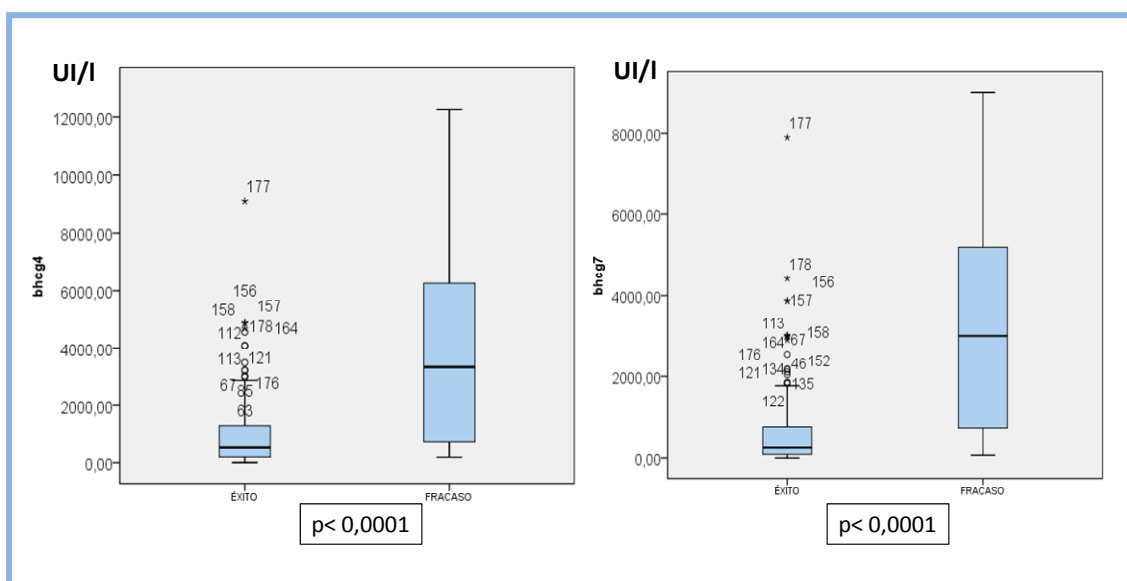
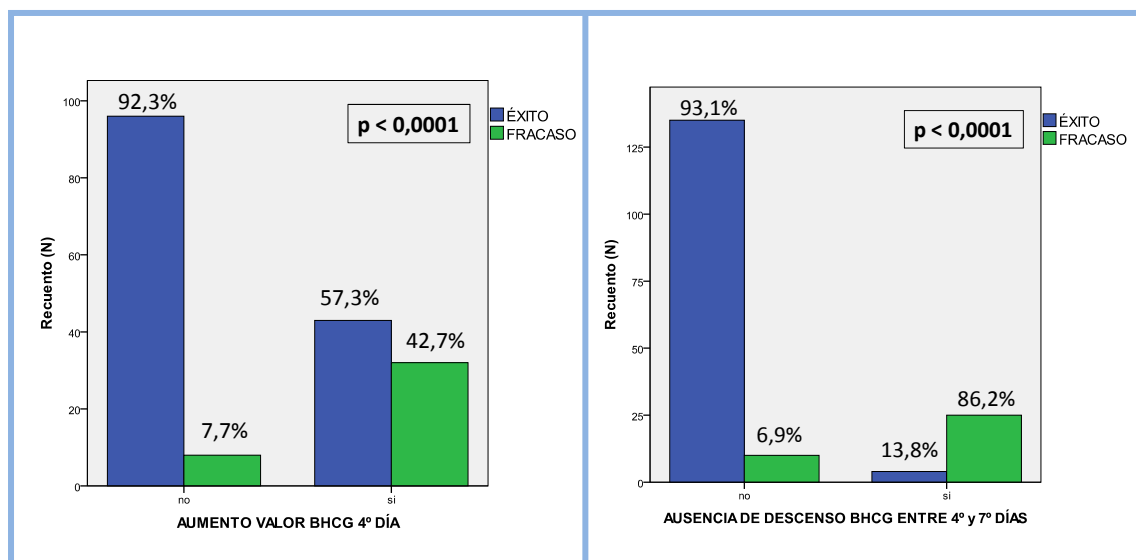


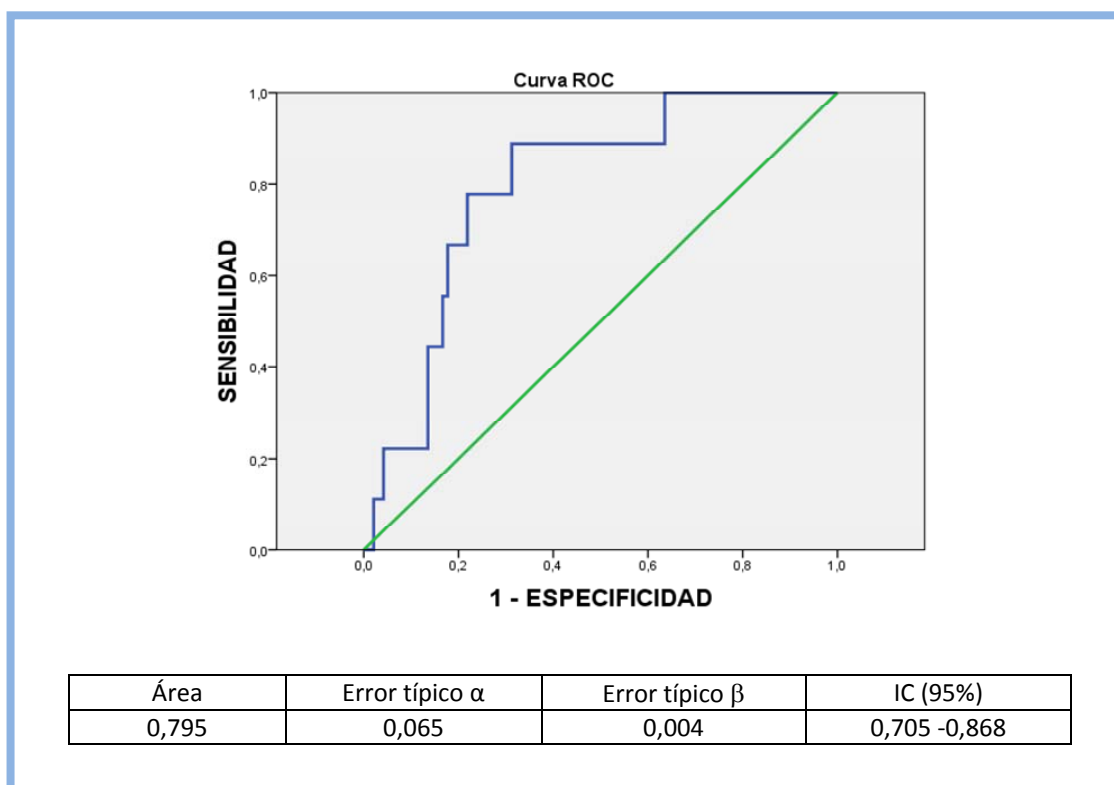
Fig. 27. Relación entre la evolución de los valores plasmáticos de la β HCG y la respuesta al tratamiento médico.

Así mismo, el incremento en la determinación del cuarto día se correlacionó con una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento del MTX en dosis simple, tal y como lo hizo la ausencia de descenso correcto del valor de β HCG del cuarto al séptimo día, como se resume en las siguientes figuras:



Figs. 28 y 29. Relación entre la respuesta al tratamiento y el aumento relativo de la β HCG en el control del cuarto día y relación entre la respuesta al tratamiento y ausencia de descenso relativo del 15% en el control del séptimo día, respectivamente

A la luz de estos hechos realizamos una valoración de la variación relativa del valor plasmático de la β HCG entre el 4º día y el día del diagnóstico, tratando de identificar la relación existente entre la evolución post-tratamiento de la β HCG y el resultado de la terapia. Según queda reflejado en la figura 30, mediante curvas ROC, se objetivó que cuando la paciente experimenta un declive relativo de los valores séricos de la β HCG en el cuarto día igual o superior al 20% aumenta significativamente la probabilidad de éxito terapéutico. El área bajo la curva fue de 79,5%, un O.R. de 14,5, y un VPN de 96,15%.

Fig. 30. Curva ROC del descenso relativo de la β HCG en el cuarto día.Tabla 27. Índices de validez del descenso relativo de la β HCG en el cuarto día $\geq 20\%$.

	Descenso relativo BHCG 4º día $\geq 20\%$	IC (95%)
Sensibilidad	66,67%	(30,31 – 100)
Especificidad	78,13%	(69,33 – 86,92)
VPP	22,22%	(4,69 – 39,76)
VPN	96,15%	(91,25 – 100)

Se detectó una intensa relación entre un descenso relativo entre el 1º y 4º día post-tratamiento mayor o igual al 20% y el éxito terapéutico (figura 31).

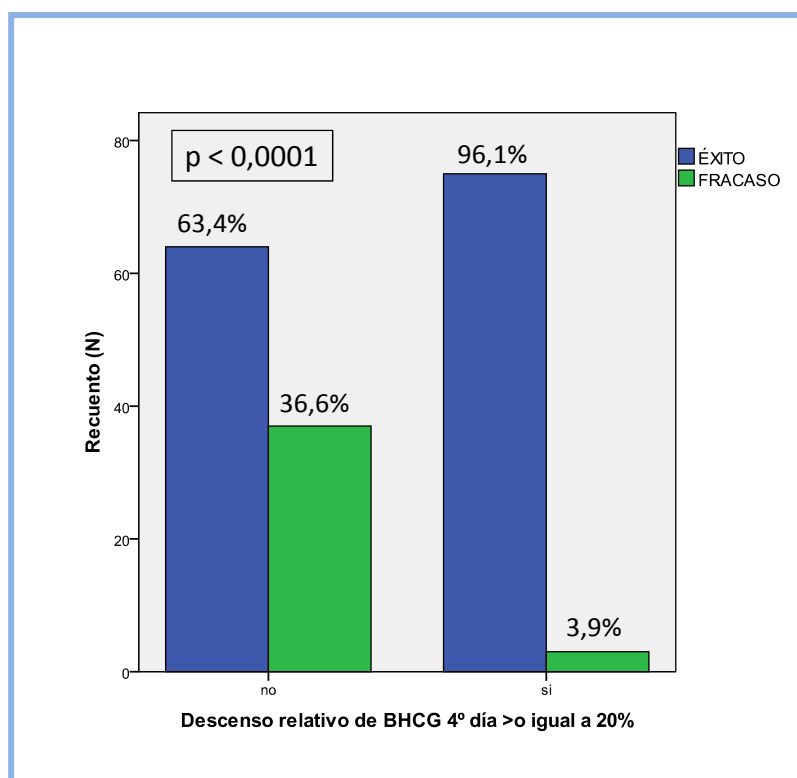
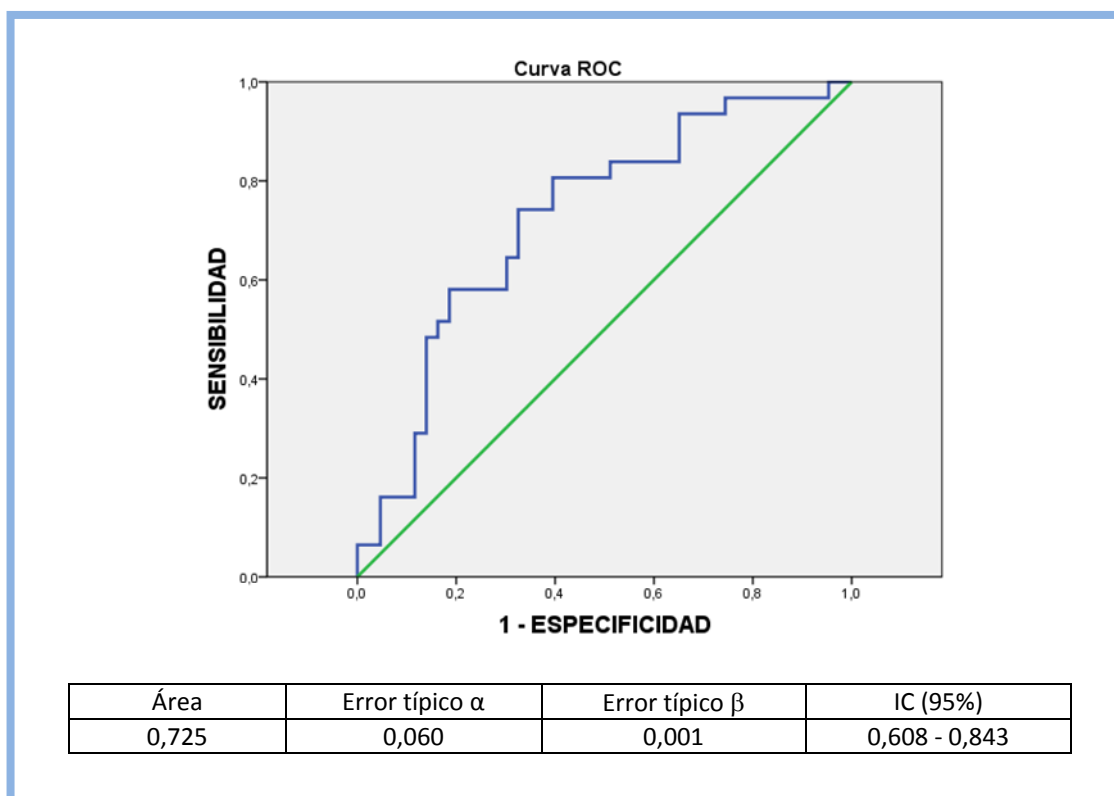


Fig. 31. Relación entre el éxito terapéutico y el descenso relativo de la β HCG en el 4º día $\geq 20\%$.

En nuestra muestra el 42,2% de las pacientes presentó cifras de descenso relativo de la β HCG en el 4ª día igual o superior al 20%.

Del mismo modo como se puede apreciar en la figura 32 investigamos la asociación entre el resultado terapéutico y el aumento relativo del 1º al 4º día. De esta forma fue posible reconocer que en los casos en que la β HCG plasmática presentaba un incremento relativo del primero al cuarto día igual o superior al 42% la probabilidad de fracaso terapéutico era relevante. Con un área bajo la curva de 72,5%, un O.R. de 3.6, y un VPN de 70,45%.

Fig. 32. Curva ROC del incremento relativo de la β HCG en el cuarto día.Tabla 28. Índices de validez del incremento relativo de la β HCG en el cuarto día.

	Incremento relativo BHCG 4º día $\geq 42\%$	IC (95%)
Sensibilidad	58,06%	(39,08 – 77,05)
Especificidad	72,09%	(57,52 – 86,66)
VPP	60,00%	(40,80 – 79,20)
VPN	70,45%	(55,84 – 85,07)

Identificamos, por tanto, que el aumento igual o mayor al 42%, en los valores plasmáticos de β HCG del cuarto día, constituye un aumento del riesgo de fracaso terapéutico (figura 33).

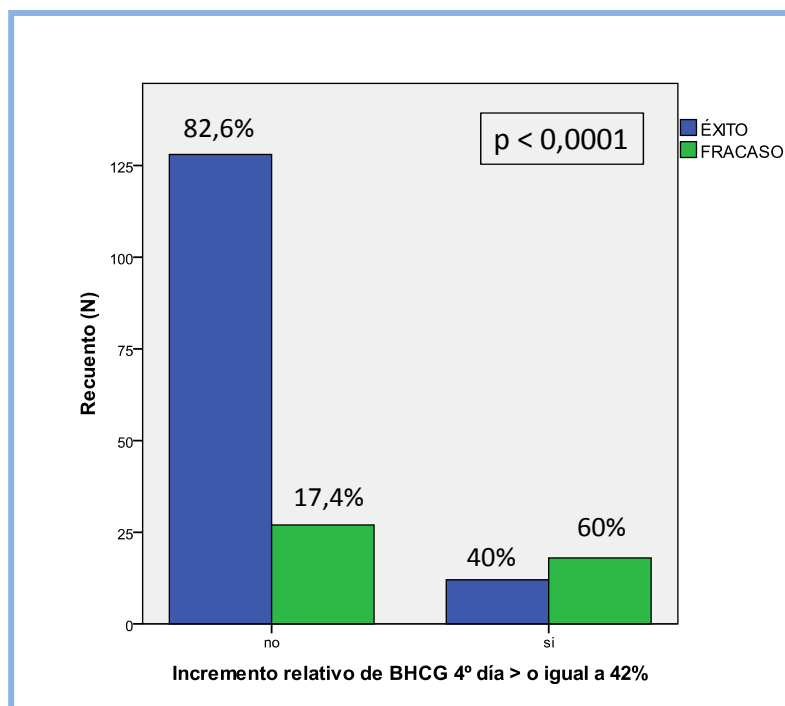


Fig. 33. Relación entre el éxito terapéutico y el incremento relativo de la β HCG en el 4º día post-tratamiento $\geq 42\%$.

De nuestras pacientes el 16,2% presentó un incremento relativo $\geq 42\%$ en los valores de β HCG del cuarto día.

En cuanto a la evolución clínica, como ilustramos en la tabla 28, se comprobó la relación estadísticamente significativa presente entre el desarrollo de hipotensión, anemia, hemoperitoneo, y/o presencia de dolor abdominal y el fracaso terapéutico.

Tabla 29. Relación entre la respuesta al tratamiento y los cambios clínicos-analíticos.

	ÉXITO MÉDICO 1D n (%)	FRACASO MÉDICO 1D n (%)	p
HIPO TENSIÓN	6 (4,3)	7 (15,6)	0,018
TAQUICARDIA	0 (0)	2 (4,4)	0,059
DOLOR SÚBITO	13 (9,3)	20 (44,4)	<0,0001
ANEMIZACIÓN	2 (1,4)	8 (17,8)	<0,0001
HEMOPERITONEO	4 (2,9)	18 (14)	<0,0001

5.3.3.4. EVOLUCIÓN AL ALTA:

La estancia hospitalaria media resultó ser significativamente mayor en los pacientes con fracaso médico (1,5 con una DE de 0,8 días) respecto a aquellos con una evolución post-tratamiento satisfactoria (3,2 con una DE de 1,2 días), identificándose una asociación con fuerte significación ($p < 0,0001$).

Se objetivó una relación estadísticamente significativa entre el fracaso del tratamiento con MTX y la necesidad de acudir a urgencias fuera de protocolo ($p = 0,016$), siendo mayor la proporción de pacientes que acuden a Urgencias dentro de las que fracasan (62,2%) frente a las que responden correctamente al MTX (37,8%).

Se estudió igualmente la relación existente entre las complicaciones urgentes y la consulta en urgencias obteniendo así mismo una asociación estadísticamente significativa.

Tabla 30. Relación entre la visita a Urgencias y las complicaciones de interés.

	VISITA URGENCIAS n (%)	NO VISITA URGENCIAS n (%)	p
ANEMIZACIÓN	7 (70)	38 (21,7)	0,002
HEMOPERITONEO	12 (54,5)	33 (20,2)	<0,0001
NECESIDAD DE Qx	13 (50)	22 (20,1)	0,001

5.4. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL FRACASO TERAPÉUTICO: MODELOS CLÍNICOS DE EFICIENCIA:

Para la ejecución del análisis multivariante el modelo máximo de partida estuvo constituido por las siguientes variables:

- Presencia de sangrado vaginal el día de consulta en urgencias.
- Dolor en ambas fosas iliacas ese mismo día.
- Diámetro de la masa ectópica \geq de 35 mm.
- Presencia de pseudosaco en la ecografía.
- β HCG inicial \geq 2.000 U/L.
- Incremento relativo de la β HCG en el cuarto día \geq 42%.

Tras realizar el análisis estadístico multivariante se configuró el modelo final, representado en las tablas 31-34, que muestran la combinación de las principales variables relacionadas con el fracaso terapéutico, que fueron la β HCG inicial, el incremento relativo en el cuarto día de esta misma y la presencia de dolor en ambas fosas iliacas, con un poder de clasificación que oscila entre el 62,2 y el 73%.

Tablas 31- 34. Análisis multivariante de las variables asociadas al fracaso terapéutico.

- Modelo 1: Con un poder de clasificación del 73%. Incluye a las pacientes con incremento relativo de la β HCG plasmática en el cuarto día igual o mayor al 42%, con valores de β HCG superiores a 200UI/L y que presentaban dolor abdominal en ambas fosas iliacas, ambos en el diagnóstico.

VARIABLE	OR	IC (95%)	p
Dolor FI bilateral	4	1,24 – 12,82	0,021
↑BHCG 4º día \geq 42%	2,6	0,88 – 7,53	0,086
BHCG 1º día \geq 2.000	3,7	1,22 – 11,03	0,020

- Modelo 2: Hace referencia a las mujeres con incremento relativo de la β HCG plasmática en el cuarto día igual o superior al 42%, que además debutaron con dolor abdominal en ambas fosas iliacas en el diagnóstico. Posee un poder de clasificación del 62,2%.

VARIABLE	OR	IC (95%)	p
Dolor FI bilateral	3,4	1,14 – 10,10	0,028
↑BHCG 4º día \geq 42%	3,4	1,23 – 9,36	0,018

- Modelo 3: Se refiere a los EE que en el diagnóstico cursan dolor abdominal en ambas fosas iliacas, y con valores de β HCG superiores o iguales a 200UI/L, con un poder de clasificación del 66,2%.

VARIABLE	OR	IC (95%)	p
Dolor FI bilateral	4,1	1,33 – 12,70	0,014
BHCG 1º día \geq 2.000	4,6	1,57 – 12,91	0,005

- Modelo 4: Con un poder de clasificación del 67,6%. Constituido por las pacientes con incremento relativo de la β HCG plasmática en el cuarto día igual o superior al 42%, que debutaron con valores de β HCG iguales o superiores a 200UI/L.

VARIABLE	OR	IC (95%)	p
BHCG 1º día \geq 2.000	3,2	1,14 – 8,95	0,027
↑BHCG 4º día \geq 42%	2,7	0,98 – 7,68	0,054

Convirtiendo los cuatro modelos en variables únicas pudimos analizar su relación con el fracaso terapéutico, como se identifica en la siguiente tabla:

Tabla 35. Relación entre los distintos modelos de variación terapéutica y el fracaso del tratamiento.

VARIABLE	ÉXITO n (%)	FRACASO n (%)	OR	IC (95%)	p
MODELO 1	1 (0,7)	7 (15,6)	25,6	(3,1 – 214,6)	< 0,0001
MODELO 2	1 (0,7)	10 (22,2)	39,7	(4,9 – 320,7)	< 0,0001
MODELO 3	5 (3,6)	13 (28,9)	10,9	(3,6 – 32,9)	< 0,0001
MODELO 4	5 (3,6)	12 (26,7)	9,8	(3,2 – 29,8)	< 0,0001

Finalmente, aplicamos los modelos terapéuticos identificados a nuestra población. Esto en la práctica habría supuesto la salida de protocolo de las pacientes con dichas características para ser sometidas a tratamiento quirúrgico, evitándoles morbilidad y constituyendo un ahorro temporal y económico según mostramos a continuación:

- Aplicación de modelo 1: Pacientes con incremento de β HCG en el 4º día $\geq 42\%$, dolor en ambas fosas iliacas, y β HCG ≥ 2.000 U/L en el día del diagnóstico (VPP: 83,33%):

Distribución de resultados terapéuticos (N=8):

Éxito (1 caso)

Fracaso (5 casos)

$\left\{ \begin{array}{l} 2D: 2 \\ 1D Qx: 4 \\ 2D Qx: 1 \end{array} \right.$

Coste final: 17.000,84 €

Aplicando modelo: 15.296,9€

Ahorro 1.703,94 €(212,99 €por paciente).

- Aplicación de modelo 2: Pacientes con incremento de β HCG en el 4º día $> 42\%$,

dolor en ambas fosas iliacas en el día del diagnóstico (VPP: 81,81%):

Distribución de resultados terapéuticos (N = 11):

Éxito (2 casos)

Fracaso (9 casos)

$\left\{ \begin{array}{l} 2D: 2 \\ 1D Qx: 6 \\ 2D Qx: 1 \end{array} \right.$

Coste final: 22.662,84 €

Aplicando modelo: 20.958,9 €

Ahorro 1.703,94 € (154,90 € por paciente).

- Aplicación de modelo 3: Pacientes con valor de β HCG en el 1º día ≥ 2.000 U/L y

dolor en ambas fosas iliacas en el día del diagnóstico (VPP: 65%):

Distribución de resultados terapéuticos (N = 19):

Éxito: (5 casos)

Fracaso: (13 casos)

$\left\{ \begin{array}{l} 2D: 4 \text{ casos} \\ 1D Qx: 8 \text{ casos} \\ 2D Qx: 1 \text{ caso} \end{array} \right.$

Coste final: 36.972,62 €

Aplicando modelo: 34.090,94 €

Ahorro 2.881,68 € (151,67 € por paciente).

- **Aplicación de modelo 4:** Pacientes con incremento de β HCG en el 4º día $> 42\%$, y β HCG ≥ 2.000 U/L en el día del diagnóstico (VPP: 87,5%):

Distribución de resultados terapéuticos (N = 17):

Éxito (5 casos)

Fracaso (12 casos)

{ 2D: 4
1D Qx: 5
2D Qx: 3

Coste final: 36.098,04 €

Aplicando modelo: 32.163,96 €

Ahorro 3.934,08 € (231,41 € por paciente).

DISCUSIÓN

6.1. DISCUSIÓN DE LOS OBJETIVOS:

La formulación de los objetivos ha tenido en este estudio el propósito de cumplir dos condiciones primordiales, la relevancia (en función de su novedad y aplicabilidad) y la factibilidad.

A pesar de las mejoras en la educación sexual de la población y la prevención de sus factores de riesgo desencadenantes el EE mantiene una incidencia elevada^{21,23}, y sigue liderando la lista de mortalidad en el primer trimestre de la gestación³¹ siendo causante de importante morbilidad (hemorragias, infecciones, nuevos embarazos ectópicos, infertilidad....etc). Además, la metrorragia del primer trimestre de la gestación, y por tanto el diagnóstico diferencial de la implantación del cigoto constituyen un motivo de consulta muy frecuente en nuestras urgencias hospitalarias, suponiendo un importante consumo de recursos económicos y sanitarios.

Si bien probablemente estos planteamientos han hecho de la gestación ectópica una entidad muy estudiada desde la segunda mitad del siglo XX (introduciendo ectopic pregnancy en el servidor electrónico de literatura médica PubMed US National Library of Medicine National Institutes of Health aparecen 15.536 referencias), los estudios publicados a nuestra disposición son poco homogéneos^{179,179-186}, con llamativas diferencias metodológicas y, más aún, la mayoría de las investigaciones han sido ejecutadas en otros países siendo las muestras poblacionales heterogéneas^{182,183} y la gestión económica sanitaria diversa, pudiendo diferir ambas de las españolas^{180,185,187}. Es por esto comprensible que consideremos que contar con estudios que se encuadren dentro de nuestro contexto poblacional y sanitario permitirá poner en práctica

actividades de prevención primaria, secundaria y/o terciaria, con el fin de ajustarnos a las necesidades de nuestra población.

El análisis de nuestros datos tiene entre sus objetivos encontrar la línea más eficiente de tratamiento del embarazo ectópico de forma que ésta pueda ser aplicada dentro de protocolos de actuación en el día a día. Para la consecución de este propósito dependíamos de que el tamaño muestral disponible otorgase suficiente precisión y que las variables estudiadas fueran adecuadas y estuviesen correctamente recogidas. Ambos aspectos se detallarán a continuación. No obstante, creemos que los resultados de este estudio se ajustan razonablemente a los objetivos planteados apoyando la factibilidad del mismo.

6.2. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA:

Un diseño retrospectivo, implica que al inicio del estudio el evento investigado ya ocurrió y el investigador planea reconstruir su ocurrencia en el pasado utilizando los registros existentes. Por ello, una de sus posibles limitaciones hace referencia a la calidad de medición y registro del evento. Con frecuencia, las variables no fueron diseñadas de manera expresa para observar el evento en cuestión ni para responder a los objetivos de la investigación, sino que han sido recogidas a posteriori y puede haber deficiencias en ellas. No obstante, en el presente estudio, estimamos que la única variable que puede estar sujeta a cierto sesgo de información es el dolor abdominal y su evolución. Se trata de un síntoma con cierto carácter subjetivo y difícil de estratificar, sobre todo cuando es de forma retrospectiva.

El sesgo de información se refiere a los errores que se introducen durante la medición de la exposición, los eventos u otras covariables en la población en estudio, que se presentan de manera diferencial entre los grupos que se comparan, pudiendo ocasionar una conclusión errónea respecto de la hipótesis que se investiga. No consideramos que sea nuestro caso ya que la respuesta al tratamiento es un evento posterior a la recogida de los datos de anamnesis, historia médica y evolución post-tratamiento de la paciente, siendo difícil pensar que tengamos un sesgo de información debido al observador o un sesgo de memoria debida la paciente.

En la estimación del tamaño muestral se utilizó como referencia la incidencia de fracaso del tratamiento médico con MTX en relación a los títulos de β HCG plasmática publicada por Limpscomb y sus colaboradores en 1999¹⁸⁸. El tamaño muestral necesario estimado fue de 184 sujetos. En nuestro estudio se superó esta cifra.

El horizonte temporal de estudio no fue casual sino minuciosamente elegido por ser el periodo de vigencia del protocolo redactado y puesto en marcha en nuestro centro en 2002. De este modo se evitó la introducción de cambios en los métodos y criterios diagnósticos, que es una limitación inherente a los estudios de cohortes¹⁸⁹.

Con el propósito de no incurrir en un sesgo de selección, al definir los criterios de inclusión, elegimos únicamente embarazos ectópicos tubáricos que suponen más del 95% de los EE², y excluimos las gestaciones ectópicas extratubáricas por ser infrecuentes y poseer un manejo diagnóstico y terapéutico menos estandarizado.

En el marco de las variables de morbi-mortalidad, para el cálculo de la tasa de embarazo post-ectópico, y siendo el nuestro un estudio retrospectivo, no pudimos conocer con exactitud el deseo de fertilidad futura de las pacientes. Para evitar un sesgo de selección, consideramos que deseaba gestación toda mujer que no estuviera llevando a cabo medidas de planificación familiar en el momento del diagnóstico. Por otro lado, el tiempo transcurrido entre el inicio del seguimiento de las primeras pacientes en 2002, y las últimas en 2009 no fue el mismo. Aún así apoyándonos en los criterios de derivación a las Unidades de Fertilidad¹⁹⁰⁻¹⁹³, consideramos que un periodo mínimo de 2 años es suficiente para lograr una gestación en condiciones normales. Además, el cálculo del tiempo mediano de logro de GIU en nuestras pacientes tras el EE fue de 9 (4) meses, valor menor que este intervalo mínimo de 2 años comentado. Por este motivo creemos que no incurrimos en un sesgo de clasificación.

Las variables seleccionadas en esta investigación fueron aquellas adecuadamente estudiadas y sólidamente establecidas según el estado actual de conocimiento del EE.

Indudablemente otro de los criterios que orientó la selección de las variables fue la sencillez y la factibilidad de su recogida, con el fin de asegurar la precisión y veracidad de los datos obtenidos.

Dado que la definición inapropiada de las variables podría conducir a un sesgo de clasificación afectando a la validez interna y externa de nuestro estudio, llevamos a cabo un exhaustivo control de calidad tanto en el cumplimiento del protocolo, de forma homogénea y estandarizada a toda la muestra, como en la supervisión continua del mismo.

Los datos epidemiológicos fueron obtenidos a través de la entrevista clínica o anamnesis. Con el propósito de no incurrir en sesgos de observación, los síntomas y resultados de pruebas complementarias fueron exclusivamente valorados, según protocolo, por los miembros del Servicio de Obstetricia y Ginecología de la HUFA, para evitar la variabilidad en la información recogida. Las pruebas complementarias fueron realizadas a través de los mismos dispositivos, se empleó un único tensiómetro digital, el mismo ecógrafo, y los resultados analíticos fueron interpretados por sólo un laboratorio.

En cuanto a los resultados de la terapia médica un aspecto importante fue nuestra definición de éxito terapéutico, haciendo referencia únicamente a la resolución completa del cuadro clínico tras una sola dosis de MTX, a diferencia de lo reflejado en la literatura^{92,154,155,162,162,179,194} que incluye la administración de una segunda dosis. Nuestra elección se amparó en la potencial diferencia económica según el número de tratamientos aplicados y en la búsqueda de los factores asociados a la consecución de la línea terapéutica más eficiente. No consideramos que constituya una limitación para nuestro estudio, aunque nuestros resultados no podrán ser comparados con la totalidad de la literatura.

La ejecución de algún error durante el análisis estadístico podría habernos conducido a un sesgo de mala especificación, aunque los resultados obtenidos son consistentes con otros estudios respaldando la inexistencia del mismo.

6.3. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS:

6.3.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO:

En cuanto a los factores etiológicos las características de nuestra población fueron similares a las de los demás grupos^{16,22,58,92,195}. No obstante, cabe destacar en relación a la edad de las pacientes, que se trata de una población joven. La edad media fue de 31 años y un 79,5% de la misma menor de 35 años de edad, cuando en general el EE es más propio de mujeres que superan los 35 y 40 años^{1,18}, considerándose la edad avanzada un importante factor de riesgo. Como mostramos en la figura 34, si comparamos la distribución en grupos etarios de las mujeres en edad fértil en la población de Alcorcón (INE 2008) con la de nuestro grupo de pacientes comprobamos como realmente la nuestra es una población más joven de lo esperado. De cualquier modo existen estudios con resultados similares a los que proponemos^{22,195}.

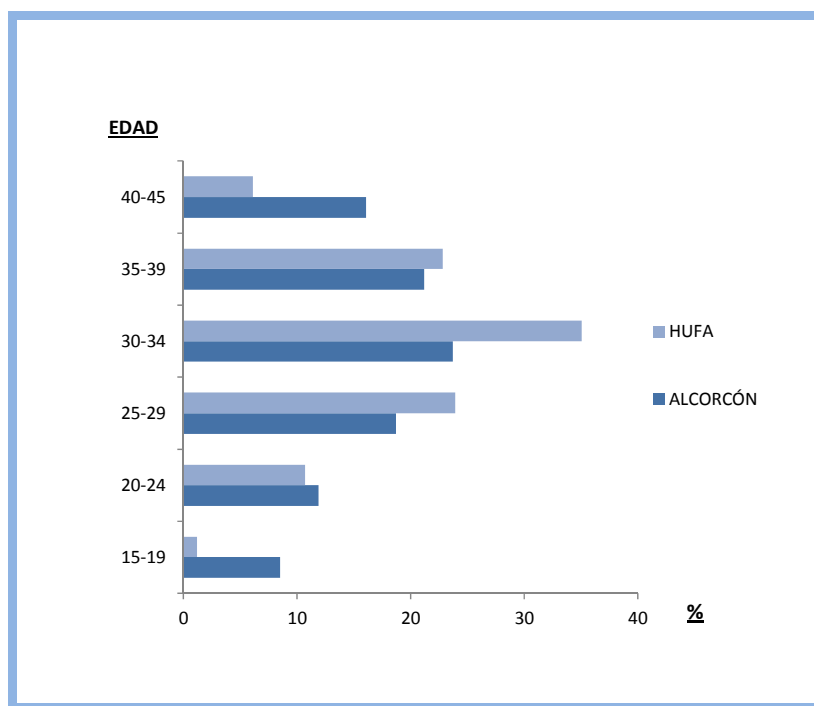


Fig. 34. Distribución en pirámides poblacionales comparando la población de mujeres en edad fértil de Alcorcón con nuestra muestra. (Datos obtenidos del INE 2008).

Algunos autores tanto nacionales como internacionales afirman que hasta en un 25-50% de los casos de gestación ectópica están presentes factores de riesgo para la misma^{1,194,196,197}. En nuestra experiencia prácticamente el 75% de las pacientes contaban con al menos un factor de riesgo de gestación extrauterina.

Destaca la escasa proporción de fumadoras entre nuestras pacientes en relación con la población general española para las mismas edades. Según los datos expuestos por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en 2009¹⁹⁸, durante los años en que se desarrolló esta investigación, la media de fumadoras en edad fértil era del 35% aproximadamente (Tabla36), frente al 23% de mujeres con tabaquismo activo que hemos obtenido nosotros.

Tabla 36. Distribución del tabaquismo en la mujer española entre los años 2001 y 2007. (Fuente Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)¹⁹⁸.

	% (2001)	% (2006-2007)
TOTAL	27,3	23,9
16-24	42,7	32,7
25-44	43,6	33,9
45-64	17,5	22,8
≥65	2,0	3,1
PORCENTAJE AJUSTADO POR EDAD	28,0	25,0

En cuanto a la paridad, casi la mitad de nuestras pacientes presentaba descendencia, principalmente un hijo, algo menos del 25% tenía antecedente de aborto, y alrededor del 10% de EE, resultados que son ratificados por el estudio desarrollado por el grupo de Oman¹⁹⁵. Dhar y sus colaboradores desarrollaron en 2011 un estudio retrospectivo

observacional, incluyendo 60 pacientes diagnosticadas de EE y tratadas con dosis simple de MTX, para estudiar la eficacia de este tratamiento. En él identifica que en el 60% de las pacientes con descendencia eran primíparas, que el 21,6% de la muestra tenía antecedente de aborto. Al igual que en nuestro estudio, en el que el porcentaje de mujeres con antecedente de ectópico se aproximó al 10%, en su caso está presente en un 8,3% de ellas.

Entre los factores de riesgo más reconocidos¹⁸, en nuestra muestra el más frecuente fue el antecedente personal de cirugía, presente en casi una de cada tres pacientes. Dentro de los antecedentes quirúrgicos destacamos la apendicectomía, y entre las cirugías ginecológicas las resecciones histeroscópicas de patología endometrial seguidas de la cirugía tubárica. Los factores de riesgo médico-ginecológicos más prevalentes fueron el uso de anticoncepción hormonal oral, seguido de la infertilidad, y en tercer lugar el empleo de DIU; resultados que son respaldados por numerosos estudios^{13,25,58,92}.

En el ámbito de las manifestaciones clínicas el EE carece de signos o síntomas patognomónicos o específicos, incluso muchos de ellos cursan asintomáticos¹⁰⁶. Muy pocas de nuestras pacientes carecían de clínica en el momento del diagnóstico, tan solo el 6,9%, mientras la SEGO publica cifras que llegan al 40-60%¹. Probablemente esto se deba a un sesgo de selección, ya que nuestra población únicamente incluye a las pacientes tratadas, conociendo que en la mayoría de las ocasiones las pacientes con menos síntomas son aquellas que presentan un EE involutivo que no precisará tratamiento y no existirá constancia de su diagnóstico¹⁹⁹. No obstante Lewis y Drife, a pesar de hacer referencia al EE en general, presentan valores que rondan el 10%, más cercano a nuestra apreciación²⁷. Éstos firman la sexta encuesta confidencial sobre

mortalidad femenina de Reino Unido, en la que consideran las muertes directamente atribuibles al embarazo, las producidas por enfermedades pregestacionales que se agravaron con el embarazo y aquellas en que la causa del fallecimiento no pudo relacionarse con el embarazo o circunstancias propias de él.

La amenorrea media de la población estudiada fue de seis semanas, únicamente una paciente refería ausencia de la misma. Este valor se encuadra dentro de los datos habituales^{106,194,195}, y pone de manifiesto el compromiso de nuestro grupo con el diagnóstico precoz de esta enfermedad. No debemos olvidar que el EE representa la principal causa de muerte materna evitable³², conforme se muestra en el séptimo informe del CEMACH entre 2003 y 2005 acontecieron en Reino Unido diez muertes como consecuencia del EE³¹.

La triada clínica típica que se vincula al EE, y que consiste en amenorrea, sangrado vaginal y dolor abdominal, puede no aparecer en todos los casos¹⁹⁴. Los estudios de la SEGO¹ sostienen su presencia en el 50% de los EE, valor que se excede ligeramente en nuestra experiencia llegando a alcanzar el 55,3%.

Los síntomas más frecuentemente observados fueron los más comunes de acuerdo con la literatura más relevante^{21,58,106,200} y afortunadamente los más leves, liderados por el sangrado vaginal que fue el más repetido, seguido por el dolor abdominal, la palpación de masa abdominal y el síncope. Éste último únicamente se documentó en un 8,1% de los casos mientras otras series exponen resultados de hasta un 20%^{194,200}. Este dato ilustra, de nuevo, la importancia que nuestro grupo otorga al diagnóstico precoz.

El protocolo de manejo diagnóstico empleado en este estudio fue muy similar a los que en la actualidad proponen las principales asociaciones de Obstetricia y Ginecología a nivel Nacional e Internacional^{1,104,112}, siendo su base la exploración física, la determinación de valores plasmáticos de la β HCG, y la ecografía transvaginal.

La determinación de la β HCG plasmática nos confirma la presencia o ausencia de una gestación, y sus valores la vitalidad de la misma^{100,101}. La función de la ecografía es detectar la ausencia o presencia del saco gestacional o sus signos indirectos dentro o fuera del útero, la localización del saco intrauterino prácticamente excluye el diagnóstico de EE dada la escasa incidencia de heterotópico^{7,201}. La combinación de ambos procedimientos es empleada en el diagnóstico diferencial de la implantación embrionaria, posibilitando un diagnóstico adecuado en prácticamente la totalidad de los casos, en un estadio precoz, evitando el sobretratamiento²⁰¹⁻²⁰³. Su uso combinado presenta una sensibilidad y especificidad que superan el 95% y un valor predictivo positivo del 95% en el diagnóstico del EE, constituyendo hoy las pruebas de elección para su consecución^{83,105}.

El análisis de nuestra población mostró que el valor medio de los valores séricos de la β HCG el día del diagnóstico de EE fue de 2.715,8 U/L. Como en la mayoría de las instituciones a nivel internacional^{81,102,128}, nuestro protocolo mantenía como límite máximo del intervalo discriminatorio 2.000 U/L; un 71% de la muestra presentaba cifras iguales o superiores a éste valor. Pese al uso del intervalo discriminatorio, consideramos más adecuado en el diagnóstico del EE la valoración evolutiva periódica de las cifras de β HCG sérica frente a los valores absolutos^{81,108}. Así en aquellos casos en

que no se alcanzara el diagnóstico de forma directa en la primera visita se realizaron controles seriados cada 48 horas de β HCG y ecografía transvaginal según protocolo.

Según la literatura^{125,204-206} hasta en un 40-50% de los EE inicialmente no habían sido etiquetados con este diagnóstico. Esta información fue corroborada por nuestros hallazgos, ya que de todas nuestras pacientes el 42,7% fueron etiquetadas de PUL en la primera visita, precisando control seriado analítico con determinación de valores séricos de β HCG y ultrasonidos hasta lograr un diagnóstico de certeza de gestación ectópica.

De hecho un 15-35% de los EE no son identificables por ecografía^{1,73}; sin embargo, en nuestro caso, la evaluación ecográfica contribuyó al diagnóstico de certeza en un 94,2% de nuestra población. Estos datos apoyan la importancia que ha adquirido la ecografía transvaginal en las últimas décadas, convirtiéndose en un elemento fundamental en el diagnóstico del EE como apuntan todos los estudios en este campo^{96,207,208}, así como la capacitación de los miembros integrantes de nuestra Unidad de Ecografía Ginecológica⁸³.

Los hallazgos ecográficos más reiterados en nuestra experiencia, se superponen a los más habituales de la bibliografía²⁰⁹, fueron, en orden de frecuencia, la detección de una masa anexial^{84,210}, de lateralidad preferentemente derecha²¹¹, el hemoperitoneo⁵⁸, y la ausencia de actividad cardíaca²¹.

Pese a que se considera un signo ecográfico indirecto de EE, la valoración del pseudosaco o pseudovesícula en el contexto del diagnóstico diferencial del EE es controvertida por su elevada tasa de falsos positivos⁹⁴. Existe un estudio observacional

retrospectivo llevado a cabo en Reino Unido⁹⁴ que, mediante un análisis de regresión logística, evaluó la capacidad de predecir una laparoscopia negativa en los casos con diagnóstico ecográfico de pseudosaco. Éste concluía que la existencia de una pseudovesícula gestacional no debe ser interpretada como un indicativo del diagnóstico de EE, ya que el diagnóstico diferencial radiológico del EE incipiente y la gestación intrauterina interrumpida no es posible. En su serie el 58,3% de los abortos poseía diagnóstico ecográfico de pseudovesícula, frente al 6% de los EE. En nuestra población se registró la presencia de un pseudosaco intracavitario en un 13,3% de nuestras pacientes.

Además existía líquido libre intrabdominal, en mayor o menor cuantía, en el 56,2% de nuestros casos, según la literatura aparece aproximadamente en uno de cada dos pacientes^{96,98,194}. Hoy en día su presencia no determina el diagnóstico de ruptura tubárica⁹⁷, de hecho se estima que la presencia de líquido libre pélvico puede existir hasta en un 80% de los EE, independientemente de estar accidentados o no²¹²⁻²¹⁴. Como muestra de esto, a pesar de que algo más de la mitad de nuestra población presentara líquido libre en la exploración ecográfica, únicamente el 33,7% sufrió la ruptura tubárica.

Dado que el nuestro es un estudio retrospectivo y no estaba integrada la valoración de ningún marcador biológico distinto de la β HCG en nuestro protocolo de manejo del EE no pudimos realizar ninguna valoración en este aspecto. Aún así los demás marcadores biológicos conocidos para el diagnóstico del EE, como la progesterona, fibronectina fetal, activina A, o el factor de crecimiento placentario, entre otros, hoy no han demostrado suficiente sensibilidad y especificidad para su uso clínico^{1,92,105,127,129,131,132}.

En realidad el único marcador biológico empleado de forma rutinaria en práctica clínica hoy es la β HCG²¹⁵.

En la actualidad es infrecuente que sea necesario recurrir a la realización de una biopsia endometrial, legrado¹²⁰ o laparoscopia diagnóstica para confirmar un EE^{1,21,161,216-218}. La biopsia endometrial y el legrado no aportan más información a la ecografía y el estudio analítico y en cambio ponen en peligro una potencial GIU evolutiva²¹. La laparoscopia diagnóstica salvo en casos excepcionales o de inestabilidad hemodinámica y/o shock suele ser empleada con fines terapéuticos y no diagnósticos^{97,108,161}. En nuestro caso se realizó laparoscopia diagnóstica en dos pacientes, la primera de ellas presentaba diagnóstico de hemoperitoneo, y en la segunda además existía inestabilidad hemodinámica. En ninguna de las dos se identificó masa ectópica con ultrasonidos, y ante la sospecha de EE accidentado se procedió a la cirugía. Ambas pacientes presentaban un aborto tubárico exteriorizándose por las fimbrias que fueron aspirados y no requirieron otro tratamiento complementario.

De todas las pacientes que formaron parte de este estudio, más de la mitad recibieron tratamiento médico en dosis simple. Estos datos llaman la atención si los comparamos con los publicados por el grupo de Van Den Eeden²¹⁹. Su grupo realizó un análisis epidemiológico retrospectivo entre 1997 y 2000 de los 2.617 casos de EE que acontecieron en el Norte de California. Según publicaron tan solo el 35% recibió tratamiento médico con MTX.

A pesar de la elevada proporción de EE tratados médicamente con MTX que presentamos, en el 76,2% de los casos el resultado obtenido fue la resolución completa

del cuadro con una única dosis. Dhar obtiene resultados muy similares en su estudio poblacional, con una tasa de éxito con una dosis de MTX del 65% ¹⁹⁵. La literatura muestra tasas de éxito de la terapia médica que oscilan en un intervalo muy amplio, alrededor del 71-96% ^{92,152,154,155,162,179,194}. Cabe aclarar que en estos estudios se considera éxito terapéutico la resolución del EE sin cirugía, independientemente del número de dosis de MTX precisadas, a diferencia de nuestro estudio y el de Dhar en el que únicamente se permite una dosis. Si, como ellos, consideramos la resolución tras 1 o dos dosis alcanzamos el 82% de resolución con tratamiento médico.

Algunos autores como Barnhart o Limpscomb ^{154,220} afirman que el 15% de los EE tratados médicamente precisarán una segunda dosis de MTX, cifra respaldada por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia ¹. En nuestro caso únicamente el 7,20% de los EE necesitó recibir una segunda dosis. El trabajo publicado por Rabischong en 2011 muestra unos valores más aproximados a los nuestros, con administración de una segunda dosis en el 5% de la serie ²²¹.

De los pacientes que recibieron tratamiento médico el 6,91% requirió en algún momento solución quirúrgica. Cifra muy reducida si comparamos con los resultados de la literatura que alcanzan hasta el 35% ¹⁹⁵.

En cuanto a las pacientes con tratamiento quirúrgico en el 87,1% de ellas fue quirúrgico de entrada, frente al 12,9% que fue por fracaso del tratamiento médico. Esto significa que finalmente el 53,6% de los EE requirieron solución quirúrgica. En el trabajo presentado por Aguilar se supera el 65% de intervenciones quirúrgicas, si bien existen

diferencias metodológicas entre ambos análisis²²², ya que en este trabajo se incluían todo tipo de EE incluso los heterotópicos.

La vía de abordaje más habitual fue la laparoscópica, de ellas una de cada cien requirieron reconversión a laparotomía, y menos del 5% de los EE tratados quirúrgicamente recibió directamente una laparotomía. Hoy se considera aceptado que la vía quirúrgica de elección es la laparoscópica^{161,223}, por sus menores costes, tiempos quirúrgicos, pérdida sanguínea, duración del ingreso, su recuperación más rápida, inferior necesidad de analgesia y menor formación de síndrome adherencial^{158,165,224-226}. Además no se han podido demostrar diferencias en el pronóstico reproductivo en relación a la vía de abordaje quirúrgico¹⁴⁰.

En relación a la técnica quirúrgica, existe controversia sobre la conveniencia de realizar una salpingostomía frente a la salpinguectomía. Aunque no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en los resultados reproductivos entre ambos procedimientos^{140,223,168,226,227}, algunos grupos defienden la conservación de la trompa en pacientes con deseo genésico no cumplido¹⁶². Otros autores afirman que la salpinguectomía no compromete el logro de una GIU en el futuro en pacientes con la trompa contralateral sana y evita la posibilidad de un EE persistente²²⁸. Sin embargo sí existe consenso en que en casos de que no existan deseos de mantener la fertilidad, en pacientes con sangrado del lecho de implantación del EE no controlable, cuando la masa tubárica es mayor de cinco centímetros o la trompa parezca severamente dañada, la técnica de elección es la salpinguectomía²²³. Así en nuestro trabajo la técnica quirúrgica fue prácticamente en la totalidad una salpinguectomía, no se realizó ninguna salpingostomía, siendo fieles al protocolo de actuación vigente en ese momento en

nuestro centro. Relegamos la salpingostomía a casos seleccionados por su mayor riesgo de EE de repetición y la posibilidad siempre presente en la cirugía conservadora de un EE persistente, sin demostrados beneficios frente a la cirugía radical en la fertilidad futura^{162,229}.

En los controles ambulatorios tras la administración del fármaco destaca el incremento en los valores plasmáticos de la β HCG en el cuarto día que se identificó en el 41,7% de las pacientes. Los protocolos y guías de manejo del EE actuales^{1,104} consideran parte de la evolución post-terapéutica habitual el hecho de que se observe un incremento en las cifras séricas de la β HCG en el cuarto día en relación al valor de la β HCG en el diagnóstico. Ya en los años noventa Stovall y sus colaboradores describieron que hasta en un 86% de los casos se identifica este incremento^{99,101,148}. Existe el pensamiento de que es un hecho fisiológico fundamentado en la liberación masiva de β HCG al torrente sanguíneo como consecuencia de la lisis de las células trofoblásticas, aunque como, expondremos más adelante, nuestro grupo no comparte esta teoría.

El tiempo medio en negativizar la β HCG y por tanto resolverse la enfermedad fueron treinta y un días; cuatro semanas tras una dosis, y cinco semanas tras dos dosis de MTX. Los resultados reflejados en el estudio del grupo de Omman, y el de la Universidad de Valencia¹⁹⁴ son idénticos¹⁹⁵.

6.3.2 REPERCUSIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO :

La búsqueda del tratamiento con menos costes globales hizo necesario un análisis de los costes derivados de cada una de las líneas de tratamiento incluidas en nuestra investigación.

En general, las valoraciones económicas escasean en el ámbito de la Medicina, sobre todo en las especialidades quirúrgicas²³⁰. En el contexto del EE los análisis de costes a nuestra disposición son limitados^{105,145,179,180,182,183,185,231}. Su valoración y comparación debe ser llevada a cabo con cautela, ya que, por ejemplo, los distintos contextos temporales en que se encuadran hacen que los protocolos de manejo diagnóstico y terapéutico no fueran los mismos, los costes unitarios diferentes, etc.

Además, los criterios de definición del éxito y fracaso terapéutico varían en función de los distintos estudios¹⁷.

Otro factor a tener en cuenta es el tipo de régimen de gestión sanitaria de cada país, no es lo mismo un estudio realizado en EEUU donde parte de los costes recaen en el paciente ya sea de forma privada o a través de un seguro médico, que otro desarrollado en España donde todo el peso económico puede recaer en el Sistema Nacional de Salud^{34,182}.

En cuanto al diseño de las investigaciones, la mayoría de los autores tienen en cuenta los costes directos^{180,182}, desechando los indirectos. De este modo el análisis se simplifica, si bien pierde precisión, ya que se está desestimando una gran cuantía en el caso del tratamiento médico en que las bajas laborales son prolongadas si las

comparamos con el tratamiento quirúrgico. A largo plazo también es importante tener en cuenta los costes indirectos, el principal es el derivado de la infertilidad y su tratamiento, pero éste es difícil de cuantificar ya que es complicado conocer qué pacientes deben su infertilidad al EE y no a condiciones previas^{116,232-235}. Este fue el motivo por el que los costes indirectos a largo plazo no fueron examinados en nuestra estimación.

A lo largo de las últimas décadas un grupo de estudios destaca dentro del contexto del análisis económico del manejo terapéutico del EE, siendo uno de ellos el publicado por Lecuru en 1996¹⁸⁷, constituye el primer estudio prospectivo en esta materia. Únicamente tiene en cuenta costes directos. Cuenta con un tamaño muestral limitado (59 pacientes). A diferencia de nuestro trabajo, define el fracaso terapéutico como la necesidad de cirugía, independientemente del número de dosis de MTX administradas. Concluye que el coste de la laparoscopia es 1,8 veces mayor que el del tratamiento médico, considerando por ello el tratamiento con MTX el más económico.

Años más tarde, en 2000, Morlock da a conocer su meta-análisis sobre el EE¹⁷⁹. Realiza un análisis de decisión comparando las dos estrategias terapéuticas principales para el EE: la cirugía mínimamente invasiva (salpingectomía y salpingostomía) y el tratamiento médico con MTX en dosis simple (incluyendo hasta dos dosis). Concluye que el tratamiento médico supone un ahorro medio de 3.000 dólares americanos por cada paciente tratada. Es importante resaltar que sólo considera los costes directos (el no incluir la baja laboral del tratamiento médico crea la amplia diferencia económica). Sin embargo consideran la posibilidad de EE persistente tras la salpingostomía (hasta en el 15%) generando un aumento de los gastos postquirúrgicos por la necesidad de

tratamiento médico complementario y controles hasta identificar la negativización de la β HCG.

Posteriormente, en 2001, Sowter y sus colaboradores publican el primer estudio coste-efectividad prospectivo randomizado sobre el tratamiento del EE¹⁸⁵. Su tamaño muestral es también pequeño (62 pacientes), pero a diferencia de los anteriores autores tiene en cuenta costes directos e indirectos. Concluye que el MTX es más barato, suponiendo una reducción del 52% en los costes directos y del 40% en los indirectos por cada mujer tratada si lo comparamos con el tratamiento laparoscópico. Como nosotros, defiende que el beneficio económico del MTX desaparece cuando hay que recurrir al quirófano.

Seror, en 2007, desarrolla un estudio económico mediante un árbol de decisión, con un tamaño muestral de 751 pacientes¹⁸³. Desarrolla una estimación de los costes previos, durante, y post-tratamiento, en el que incluye tanto gastos directos como indirectos. Al igual que nuestro grupo no aprecia los gastos derivados de la esterilidad o costes indirectos a largo plazo. Concluye que el tratamiento menos costoso es el MTX.

Ya en España, Sánchez-Hidalgo en 2011 publica un estudio prospectivo sobre los costes directos que genera el tratamiento del EE¹⁸². Su población está constituida por 63 pacientes. Al igual que los otros autores, deduce que el tratamiento con MTX es el que posee menores costes directos.

En nuestro análisis, como en los estudios anteriormente citados, la línea terapéutica con menores costes directos estimados fue el tratamiento médico en dosis única con resolución completa. Sin embargo, la adición de los gastos indirectos a la evaluación de

costes hizo que pasase a ser la segunda terapia más económica, tras el tratamiento quirúrgico directo.

Por último es importante subrayar que aunque en nuestros resultados se observe que la segunda terapia más económica es el tratamiento médico con MTX, su fracaso (la necesidad de segunda dosis o de cirugía) supone un importante incremento de los costes, que prácticamente llegan a duplicarse. Ya en 1993 Creinin²³¹ publicaba que “las mejores tasas de éxito del tratamiento del EE con MTX se dan en instituciones con protocolos diagnóstico-terapéuticos definidos, determinación analítica urgente de β HCG, ecografía transvaginal de alta resolución y personal cualificado especializado en esta patología. La importancia de desarrollar protocolos específicos está en crear un ambiente sensibilizado con esta enfermedad y su tratamiento, que se traduce en importantes descensos en los costes y la morbilidad”. De ahí la importancia de identificar los factores asociados al fracaso de esta terapia, que faciliten la elaboración de nuevos protocolos de actuación, más eficientes, para el manejo de esta patología.

6.3.3 EFECTO DEL TRATAMIENTO MÉDICO SOBRE LA MORBILIDAD:

Dados los resultados obtenidos en el análisis económico consideramos de vital importancia realizar una valoración sobre la morbi-mortalidad asociada a las dos terapias más económicas, con el fin de conocer el tratamiento óptimo para las pacientes, por su adecuada relación coste/beneficio.

Observamos en nuestro análisis que nuestras pacientes tenían una tasa de supervivencia del 100%. Por este motivo no se realizó estudio sobre la relación entre la mortalidad y la

alternativa terapéutica elegida. Este dato no debe ser infravalorado, según el último informe CEMACH³¹ la tasa de mortalidad del EE, es aún elevada^{2,29,92} y se ha mantenido estable en las últimas dos década, constituyendo el 3-4% de las muertes asociadas al embarazo³¹, si bien existen grupos que muestran cifras mayores llegando a alcanzar el 10%^{30,32}. En la mayoría, la muerte sobrevino en casos de EE accidentado y, se encontraba intensamente ligada a shock hemorrágico y/o infeccioso, complicaciones derivadas de la anestesia o cuidados médicos deficitarios, siendo potencialmente evitables con una adherencia estricta a los protocolos y acceso inmediato a los Servicios de Urgencias^{30,31}.

Del mismo modo durante el seguimiento ambulatorio post-tratamiento del EE, en ningún caso se identificaron complicaciones quirúrgicas ni médicas graves, por lo que tampoco fue posible analizar el nexo entre las complicaciones terapéuticas severas y el tipo de tratamiento instaurado.

En el grupo de las pacientes tratadas médicamente no se detectaron casos de efectos secundarios al MTX graves como las discrasias sanguíneas, disfunción hepática o renal, anafilaxia, o pneumonitis. Éstos, aunque infrecuentes, han sido documentados por otros autores^{8,104}, y entre ellos el más habitual es la alteración de la función hepática²³⁶. En cambio sí se objetivaron efectos leves propios del efecto del fármaco sobre el aparato genital interno¹⁵⁴, como dolor abdominal (por la lesión tisular a nivel de la masa ectópica y la trompa)^{28,149,221,237} o sangrado vaginal por eliminación de la decídua¹⁴⁹. Los signos y síntomas más frecuentes en nuestras pacientes tras el MTX fueron el dolor abdominal y la presencia de líquido libre intrabdominal detectable mediante ecografía

Aproximadamente una de cada seis pacientes de la muestra acudió a Urgencias tras recibir el tratamiento médico fuera de los controles establecidos por protocolo, en el 61,3% de las ocasiones por dolor abdominal, en el 26,15% por sangrado vaginal y en menos del 5% por la conjunción de ambos. Los resultados del trabajo de Dhar son semejantes, aunque en su caso la presencia de dolor abdominal y sangrado vaginal se produce por igual (25%)¹⁹⁵. Probablemente se tratase de “dolor de resolución” ya que no se identificó una relación estadísticamente significativa entre la necesidad de acudir a urgencias fuera del protocolo marcado, y la ruptura tubárica^{1,149}.

Sin embargo, se identificó una asociación con intenso poder estadístico entre la modalidad terapéutica empleada y el descenso de las cifras de hemoglobina. Así la anemia es más frecuente en aquellas pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico ($p < 0,0001$), probablemente a causa de la asociación de la ruptura tubárica (principal indicación de la cirugía) con el hemoperitoneo³¹.

Un tema controvertido en la literatura es el de la fertilidad post-ectópico. En general se admite que la incidencia de infertilidad tras un EE es del 20-60%^{21,233}, pero no existe consenso sobre el impacto del tipo de tratamiento escogido para el EE sobre la fertilidad futura de la paciente. Hay autores que, como nosotros, encuentran una mayor proporción de GIU en las mujeres tratadas médicamente que en aquellas que recibieron tratamiento quirúrgico directo inicialmente^{163,183}, defendiendo otros grupos que no existen diferencias significativas^{168,233}. Otras publicaciones como la de Rongieres sugieren una mayor influencia de los factores epidemiológicos y la patología tubárica basal subyacente sobre la tasa de GIU, que de la modalidad terapéutica empleada^{232,234,235,238}. Nuestro análisis reflejó la existencia de asociación entre el

tratamiento recibido y el logro de gestación, a favor del tratamiento médico. Además, aunque no alcanzó significación estadística, se advirtió que entre las pacientes tratadas médicamente la tasa de GIU post-ectópico fue mayor en aquellas pacientes con éxito terapéutico.

En cuanto a la tasa de EE subsiguiente que, según la literatura, se encuentra alrededor del 8-15%^{92,239}, no consideramos que constituya un argumento para la elección del tratamiento idóneo. Al igual que en el análisis de Bennetot, no encontramos diferencias en función del tratamiento recibido en el primero de los EE^{44,165,168,239}. No obstante el estudio prospectivo desarrollado por Bouyer y sus colaboradores en la región de Auvergne, con un tamaño muestral más amplio, obtuvo como resultado que el riesgo de re-ectópico tras la administración de MTX era dos veces mayor que en el caso de resolución quirúrgica radical (salpinguectomía)⁴⁴.

6.3.4 FACTORES PRONÓSTICO DEL RESULTADO TERAPÉUTICO:

Dado que la terapia médica con MTX es la de menor morbilidad, posee mejores resultados reproductivos ulteriores, y que es la segunda más económica (aunque con coste muy cercano al quirúrgico), la consideramos la terapia de elección, salvo en aquellos casos en que su fracaso supondrá un aumento de la morbilidad y además de los costes. Como afirma Berguella en su publicación de 2011 “el MTX es una alternativa terapéutica eficaz al tratamiento laparoscópico en mujeres seleccionadas. Sus desventajas incluyen el riesgo de EE persistente y la necesidad de más dosis²⁴⁰”. Esta es la razón por la que reiteramos la importancia de identificar los factores asociados al fracaso del tratamiento médico con MTX en dosis única.

Entre las variables epidemiológicas clásicamente asociadas a la aparición del EE, no se pudo identificar ningún factor pronóstico de respuesta terapéutica, coincidimos con la literatura en que no existen diferencias en cuanto a la respuesta terapéutica en función de factores demográficos como la edad^{188,241-243}, o el tabaquismo^{43,45}.

No se identificaron diferencias en función de los antecedentes obstétricos. No consideramos factores relacionados con el pronóstico del tratamiento la descendencia, los antecedentes de aborto, IVE o ILE. Existen autores que defienden la relación del fracaso del tratamiento médico con MTX en pacientes con EE previo^{241,244,245}. De hecho Lipscomb resalta la estrecha relación entre el antecedente de EE y el fracaso del tratamiento médico, aunque advierte que el resultado terapéutico no se ve afectado por la modalidad terapéutica con que se resolvió el primero de los EE²⁴⁴. En nuestro análisis los antecedentes de EE no mostraron influencia sobre el desenlace de la terapia médica. Esto puede deberse a dos fenómenos; por una parte la “relativa” juventud de nuestra muestra, con un 79% de las pacientes menores de 35 años, con menos tiempo para haber desarrollado este tipo de eventos, cuando en la literatura la edad media de las pacientes con EE es mayor como ya expusimos con anterioridad^{1,18}; por otro lado en la actualidad ya es considerado una contraindicación de administración de MTX el haber presentado un EE previo ipsilateral^{1,21,104}, hecho incluido en nuestro protocolo de actuación, que por tanto ha influido en el número de casos de EE tratados médicamente (casos que potencialmente fracasarían han sido dirigidos directamente a tratamiento quirúrgico).

En la literatura, dentro de los factores de riesgo clásicos de EE, únicamente destaca como factor predictor de la respuesta al MTX el uso de anticonceptivos orales de forma previa al diagnóstico del EE. Las investigaciones de Rabischong y colaboradores

publicadas en 2011 señalan una tasa de fracaso terapéutico dos veces mayor entre las pacientes en tratamiento con estos fármacos frente a las que no (30,4% vs 18,4%, $p=0.0001$, OR 2,1 con un intervalo de confianza al 95% entre 1,3 y 3,6)²²¹. Este hallazgo no pudo ser confirmado en nuestra serie.

La ausencia de factores de riesgo de EE podría suponerse un factor de buen pronóstico en la respuesta al tratamiento médico, sin embargo nuestro grupo no identificó diferencias. La comparación de aquellos pacientes que carecían de factores de riesgo clásicos de EE con los que si presentaban al menos uno no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en el resultado terapéutico.

Desde el punto de vista clínico la presencia de dolor pélvico, en el debut de los síntomas, fue el único factor clínico que demostró tener una asociación estadísticamente significativa con el fracaso terapéutico, de modo que el fracaso es más frecuente en las pacientes que experimentan dolor²⁴⁶. En aquellas en que en la exploración se identifica dolor en ambas fosas iliacas existe igualmente una mayor probabilidad de fracaso. Precisamente, en las pasadas décadas, en muchas instituciones un elevado número de pacientes con dolor persistente o con progresiva generalización a todo el abdomen acababan en cirugía ante la posibilidad de ruptura tubárica^{149,247}.

En nuestro trabajo el sangrado vaginal aparece como factor de buen pronóstico aunque sin alcanzar una significación estadística ($p=0,056$), identificándose una tendencia a mejores resultados terapéuticos entre las mujeres con sangrado vaginal en el inicio del cuadro clínico que en aquellas en que no existía sangrado vaginal. Estos hallazgos son contrarios a los alcanzados por Tawfiq, el cual considera el sangrado vaginal un factor

de mal pronóstico en la terapia médica^{246,248}, suponiendo un riesgo hasta 6 veces mayor de fracaso terapéutico. Tawfiq explica este efecto considerando la pérdida de vascularización que sufre la masa ectópica según el trofoblasto va invadiendo la serosa, que conduce a la caída en la producción de β HCG y en los niveles de progesterona plasmáticos, y finalmente genera sangrado vaginal por deprivación hormonal. Del mismo modo supone que el sangrado vaginal puede estar originado en la propia ruptura de la trompa de Falopio, así administrando MTX a una paciente con invasión trofoblástica de la serosa tubárica las posibilidades de fracaso de la terapia se disparan. En nuestra opinión el sangrado vaginal, se produce por deprivación hormonal, y es la manifestación de la pérdida de la vitalidad del tejido trofoblástico ectópico (aborto tubárico), de ahí los buenos resultados de la terapia médica.

Existen autores que defienden la relación del tiempo de amenorrea con el desenlace del tratamiento médico, no obstante nuestro grupo no ha identificado este vínculo. Según Goksedef²⁴⁹, existe una relación directa entre la amenorrea y la ruptura tubárica, y por tanto con el fracaso terapéutico, a mayor amenorrea mayor riesgo de fracaso médico. Así para una amenorrea que oscila entre seis y ocho semanas la probabilidad de fracaso es casi 4 veces mayor frente a amenorreas menores (OR 3,47, IC 95% (1,60-8,41), $p=0,002$), mientras que cuando ésta es mayor de ocho semanas el riesgo aumenta llamativamente hasta hacerse más de cuarenta veces mayor (OR 46,46%, IC 95% (14,2-152,05), $p<0,0001$). En nuestra población no fue posible alcanzar estas conclusiones ya que incluso subclasificando el tiempo de amenorrea los resultados terapéuticos fueron muy similares.

En el plano diagnóstico, una ecografía sin hallazgos patológicos puede ser considerada un factor de buen pronóstico; observamos que el éxito terapéutico es más frecuente entre las pacientes con exploración ecográfica normal, probablemente por ser una manifestación del diagnóstico precoz o la escasa vitalidad del EE.

Históricamente el tamaño de la masa ectópica ha sido relacionado con la evolución del tratamiento, constituyendo incluso una contraindicación en función de su magnitud para el tratamiento médico. Sin embargo la literatura no sólo refleja que el tamaño de la masa ectópica no condiciona el fracaso terapéutico^{188,250}, sino que existen autores que defienden la ausencia de correspondencia entre el tamaño del implante ectópico y los valores plasmáticos de β HCG²⁵⁰. En nuestra experiencia, no identificamos diferencias estadísticamente significativas entre el diámetro de la masa ectópica y el efecto del MTX, sin embargo clasificando los ectópicos en mayores y menores de 35 mm, basándonos en los criterios de exclusión previamente comentados, observamos el nexo entre el tamaño del EE y el desenlace de la terapia médica. Paralelamente a lo expresado en la literatura existente^{1,21,102,104}, en nuestra población el tamaño de la masa ectópica menor de 35mm constituye un factor de buen pronóstico para el tratamiento médico con MTX, de forma que existe una mayor proporción de éxito terapéutico entre las pacientes con masas menos voluminosas que entre aquellas con EE mayores de 35mm.

Dentro de los cambios endometriales relacionados con el EE, la presencia de pseudosaco, aunque no sea un signo patognomónico de EE, aparece relacionada con el fracaso terapéutico según algunos autores^{244,251-253}. De nuestro análisis se extrae la misma conclusión, existe una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento médico con

dosis única de MTX, en aquellas pacientes en las que en la ecografía de diagnóstico se puede identificar un pseudosaco.

Por otra parte, la simple presencia de un embrión identificable por ultrasonidos ha sido considerado un factor de mal pronóstico para algunos autores^{253,254}, pero cuando éste presenta actividad cardíaca existe absoluto consenso en la literatura de su vinculación al fracaso terapéutico^{188,220,241}. De hecho la actividad cardíaca embrionaria es considerada por la mayoría de las sociedades de Ginecología y Obstetricia, a nivel nacional e internacional, una contraindicación para el tratamiento médico^{1,21,102,104,106,112}, suponiendo un riesgo de fracaso terapéutico según la serie consultada hasta 10 veces mayor¹⁵⁴. A pesar de esto, se trata de una contraindicación relativa; no debemos olvidar estudios como los de Lipscomb²²⁰ que muestran tasas de éxito en el tratamiento con MTX de hasta un 88%, incluso con embriones con actividad cardíaca presente. Nuestro análisis no mostró diferencias entre la existencia o no de actividad cardíaca embrionaria y el resultado terapéutico, aunque este hecho probablemente se haya visto más influido por el limitado tamaño muestral (N=1) que por la ausencia o existencia de asociación al fracaso.

Como ya hemos expuesto con anterioridad, la detección de líquido libre intra-abdominal mediante ecografía no debe ser identificada con la ruptura tubárica^{98,159}, existen diversas causas capaces de generar hemoperitoneo o líquido libre como la ruptura del cuerpo lúteo, o la salida de sangre a través de las trompas en el aborto tubárico, que no deben ser confundidos con el EE accidentado. Así, aunque la sospecha ecográfica de hemoperitoneo en el diagnóstico mostró una tendencia a peores resultados terapéuticos, la diferencia, al igual que en otros grupos¹⁸⁸, no fue estadísticamente significativa.

En la valoración de las pruebas de laboratorio destaca la determinación de los valores séricos de la β HCG en el diagnóstico, que demostró una intensa asociación con el resultado del tratamiento, con una gran diferencia de medias entre el grupo del éxito y el del fracaso terapéutico. Así en nuestra experiencia las pacientes con una β HCG mayor o igual a 2.000 U/L en el diagnóstico, presentan un riesgo 6 veces mayor de fracaso del MTX que aquellas con valores menores. Si hacemos un repaso a la literatura se considera demostrado que la determinación inicial de β HCG constituye uno de los determinantes del resultado terapéutico más aceptados, incluso el más determinante para algunos grupos^{168,188}. No obstante no existe consenso en relación al valor del corte para considerar el riesgo de fracaso de la terapia médica; según los autores consultados el valor límite de la β HCG para el tratamiento médico se sitúa entre 6.000 y 1.000 UI/L^{168,188,211,248,249,253-259}. Aunque revisando la metodología de estos estudios podemos identificar que los trabajos que incluyen un análisis multivariante y el uso de curvas ROC, como nosotros, sitúan el límite de β HCG para el riesgo de fracaso terapéutico aproximadamente entre 1.300 y 2.000 UI/L como en nuestra valoración^{221,250}.

En cuanto al seguimiento analítico post-tratamiento, identificamos que a mayores valores séricos de la β HCG en el cuarto y séptimo día el riesgo de fracaso es mayor, probablemente como expresión de la vitalidad del tejido trofoblástico. En la actualidad la mayoría de los protocolos de tratamiento del EE, realizan el control analítico en el cuarto día post-tratamiento pero no intervienen en función de su cuantía^{1,12,21,104,152}, considerando un hecho normal un incremento de la determinación plasmática de β HCG, presente hasta en un 50-70% de las pacientes^{99,101,148}, basándose en la liberación de β HCG al torrente sanguíneo por la lisis trofoblástica. Sin embargo existen otros autores que defienden la relación de la variación relativa de β HCG plasmática en el cuarto día

con la respuesta al tratamiento con MTX^{99,101,242,243,260,261}. En nuestra población también observamos un aumento del fracaso terapéutico en aquellas pacientes que experimentaban un incremento de las cifras de β HCG plasmática en el control ambulatorio del cuarto día; mediante curvas ROC situamos el punto crítico de aparición del riesgo en un aumento relativo en el cuarto día de al menos un 42%, detectándose un riesgo de fracaso terapéutico alrededor de cuatro veces mayor de fracaso terapéutico en estas pacientes. En general en la literatura, aunque no encontramos valores de corte en el incremento relativo en el cuarto día, sí es considerado un factor de mal pronóstico^{101,242}.

Paralelamente, el descenso relativo de las cifras de β HCG en el cuarto día se mostró como factor protector, de modo que en los casos en que se identificó una reducción relativa de al menos un 20% del primero al cuarto día, la posibilidad de éxito terapéutico fue 14,5 veces mayor que en las pacientes sin este descenso. Son muchos los autores^{242,243} que también afirman que el descenso relativo de las cifras de β HCG en el cuarto día puede ser considerado un factor de buen pronóstico del tratamiento médico, pero entre ellos destaca Agostini, que no sólo identifica el mismo punto crítico que nosotros si no que además afirma que el descenso igual o mayor del 20% en los valores de β HCG del primer al cuarto día post-tratamiento constituye el principal factor predictivo del éxito de la terapia médica (VPP 97%)²⁶⁰.

Al igual que históricamente se ha aceptado el descenso menor del 15% del cuarto al séptimo día como criterio diagnóstico de fracaso terapéutico^{1,21,104}, se observó una estrecha relación entre la ausencia de descenso relativo del cuarto al séptimo día de al menos un 15% y el fracaso de la terapia médica.

En la evolución clínica, la hipotensión arterial, la aparición de dolor súbito, la anemización y el hemoperitoneo demostraron estar vinculados al fracaso terapéutico, se trata de los signos y síntomas de ruptura de la trompa¹⁰⁶²²², de ahí a su relación con el fracaso del MTX. Sin embargo, la existencia aislada de dolor abdominal tras la administración de MTX no debe ser criterio de intervención quirúrgica. Las investigaciones de Lipscomb sobre el “dolor de resolución” concluyen que la mayoría de las pacientes que experimentan dolor tras el tratamiento médico, siendo hemodinámicamente estables, incluso en presencia de irritación peritoneal y/o hemoperitoneo leve, pueden ser manejadas de forma conservadora evitando el quirófano¹⁴⁹.

Además, se identificaron mayores estancias hospitalarias en las pacientes con fracaso^{1,166}.

Igualmente se detectó una mayor proporción de visitas a Urgencias entre las pacientes con fracaso, aunque fueron consultas “excusadas” ya que se objetivó una relación estadísticamente significativa entre la necesidad de visitar Urgencias fuera del protocolo de control post-terapéutico marcado y la existencia de complicaciones importantes como el hemoperitoneo, o la existencia de criterios quirúrgicos.

6.3.5 REPERCUSIÓN ECONÓMICA DE LA APLICACIÓN DE LOS MODELOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS DE EFICIENCIA:

Finalmente, tras el estudio uni y multivariante pudimos concluir que los principales factores asociados al fracaso del tratamiento médico con MTX en dosis única son el dolor abdominal, el valor inicial de la β HCG mayor o igual a 2.000 UI/L y el incremento relativo del primer al cuarto día de la β HCG mayor o igual al 42%. Combinando estos factores obtuvimos una serie de modelos o perfiles clínico-analíticos, que demostraron la mayor asociación al fracaso terapéutico:

Modelo 1: Incluye a las pacientes con incremento relativo de la β HCG plasmática en el cuarto día igual o mayor al 42%, con valores de β HCG superiores a 200UI/L y que presentaban dolor abdominal en ambas fosas iliacas, ambos en el diagnóstico.

Modelo 2: Hace referencia a las mujeres con incremento relativo de la β HCG plasmática en el cuarto día igual o superior al 42%, que además debutaron con dolor abdominal en ambas fosas iliacas en el diagnóstico.

Modelo 3: Se refiere a los EE que en el diagnóstico cursan dolor abdominal en ambas fosas iliacas, y con valores de β HCG superiores o iguales a 200UI/L.

Modelo 4: Constituido por las pacientes con incremento relativo de la β HCG plasmática en el cuarto día igual o superior al 42%, que debutaron con valores de β HCG iguales o superiores a 200UI/L.

De estos modelos clínico-analíticos lo que mostraron un mayor poder de clasificación fueron los modelos 1 y 4. Y la valoración de la razón de ventajas orientó que el modelo que mejor asesora el riesgo de fracaso es el Modelo 4 con un intervalo de confianza al 95% más estrecho, y unos criterios de inclusión más objetivos y reproducibles, al descartar el dolor abdominal. Así observamos que aquellas pacientes con un incremento relativo en el cuarto día igual o superior al 42%, y con una determinación inicial de β HCG en el diagnóstico igual o mayor de 2.000 UI/L poseen un riesgo 10 veces mayor de fracaso de la terapia médica que las que no presentaban estos criterios.

Además la combinación de los datos obtenidos en el análisis multivariante con los datos de estimación de costes nos permitieron evaluar cuál de los modelos supondría un mayor ahorro económico:

Extrapolando nuestros resultados a una población imaginaria de 10.000 EE susceptibles de tratamiento, aplicando el Modelo 1, siguiendo una distribución similar a la de nuestra muestra, obtendríamos una ahorro de 42.813 Euros respecto a los protocolos de actuación vigentes en la actualidad (213 €x 201 pacientes, según se refleja en la figura 35).

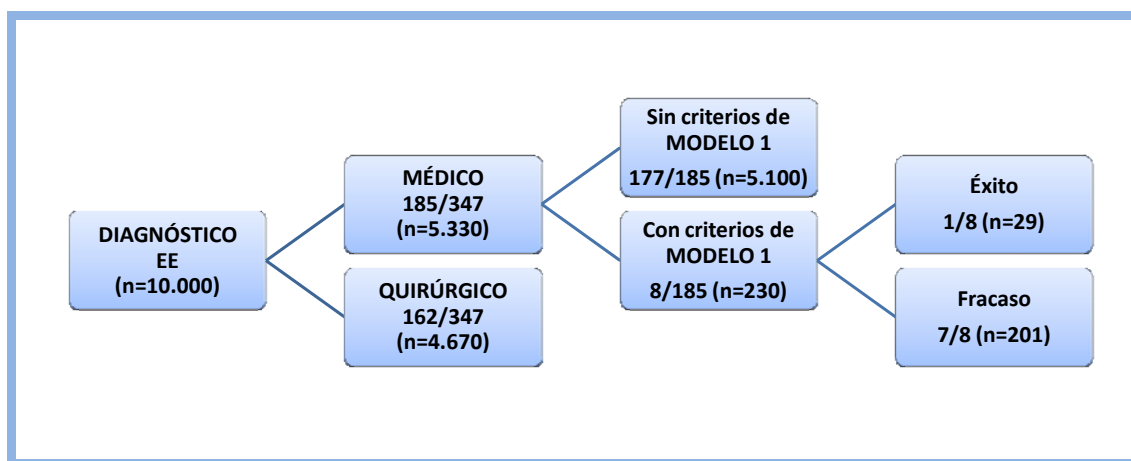


Fig.35. Aplicación del Modelo 1 en una población dada de 10.000 EE tratables.

Del mismo modo, aplicando los datos obtenidos a una población imaginaria de 10.000 EE susceptibles de tratamiento, siguiendo una distribución similar a la de nuestra muestra tras la aplicación del segundo de los modelos, obtendríamos un ahorro de 40.145 Euros (155 €x 259 pacientes, como se refleja en la figura 36).

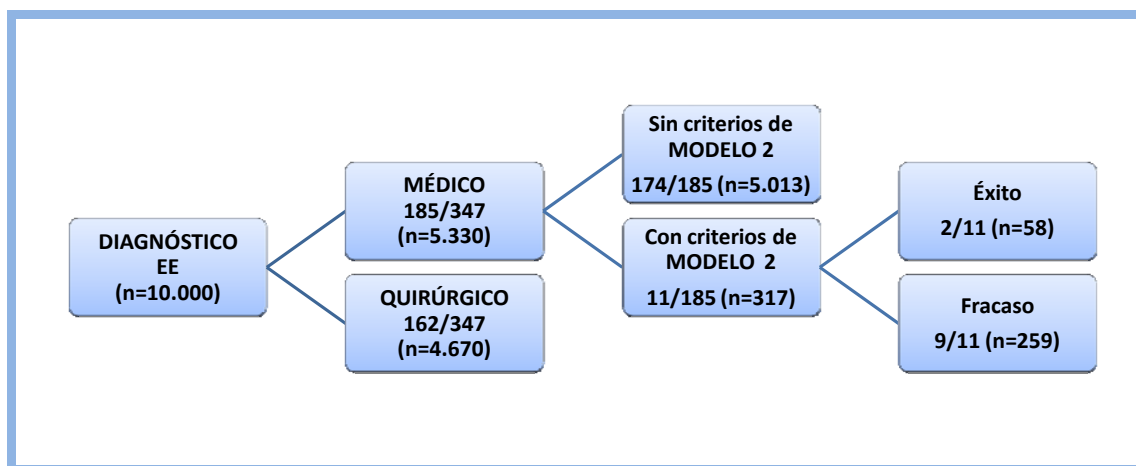


Fig. 36. Aplicación del Modelo 2 en una población dada de 10.000 EE tratables.

Dada una población imaginaria de 10.000 EE susceptibles de tratamiento, siguiendo una distribución similar a la de nuestra muestra, la aplicación del Modelo 3, supondría un ahorro de 61.256 Euros (152 €x 403 pacientes, según se refleja en la figura 37).

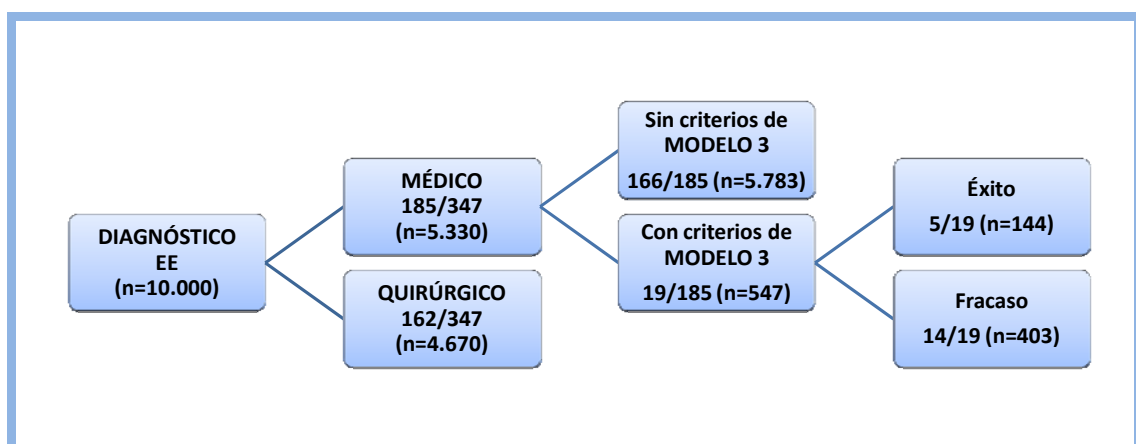


Fig. 37. Aplicación del Modelo 3 en una población dada de 10.000 EE tratables.

Finalmente la aplicación del Modelo 4 a una población imaginaria de 10.000 EE susceptibles de tratamiento, con una distribución similar a la de nuestra muestra, constituiría el mayor de los ahorros: 89.166 Euros (231 €x 386 pacientes, tal y como se muestra en la figura 38).

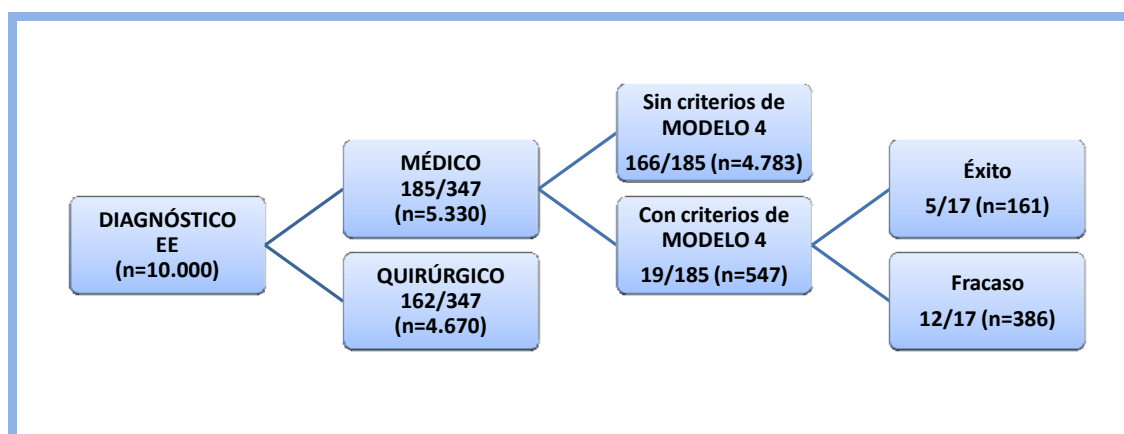


Fig. 38. Aplicación del Modelo 4 en una población dada de 10.000 EE tratables.

Es por esto que podemos concluir que el Modelo 4 es el modelo clínico-analítico que posee mayor interés clínico, por su fácil aplicación, elevado poder de clasificación e intensa repercusión en el plano económico. Así podríamos resumir que en las pacientes que experimenten un incremento relativo de las cifras plasmáticas de β HCG en el cuarto día tras la administración del MTX igual o superior al 42%, que además presentaran valores de β HCG iguales o superiores a 2.000UI/L en el diagnóstico, cabe esperar que la terapia médica con MTX fracase y por tanto en estos casos corresponderá realizar un cambio de estrategia (Figura 39). Consideramos igualmente que este cambio debe consistir en la resolución quirúrgica, ya que ante el fracaso terapéutico no se van a encontrar diferencias en la fertilidad futura de la paciente entre seguir con MTX u optar por la cirugía, sí se van a minimizar las complicaciones y/o secuelas, y en adición se producirá un menor consumo de recursos económicos.

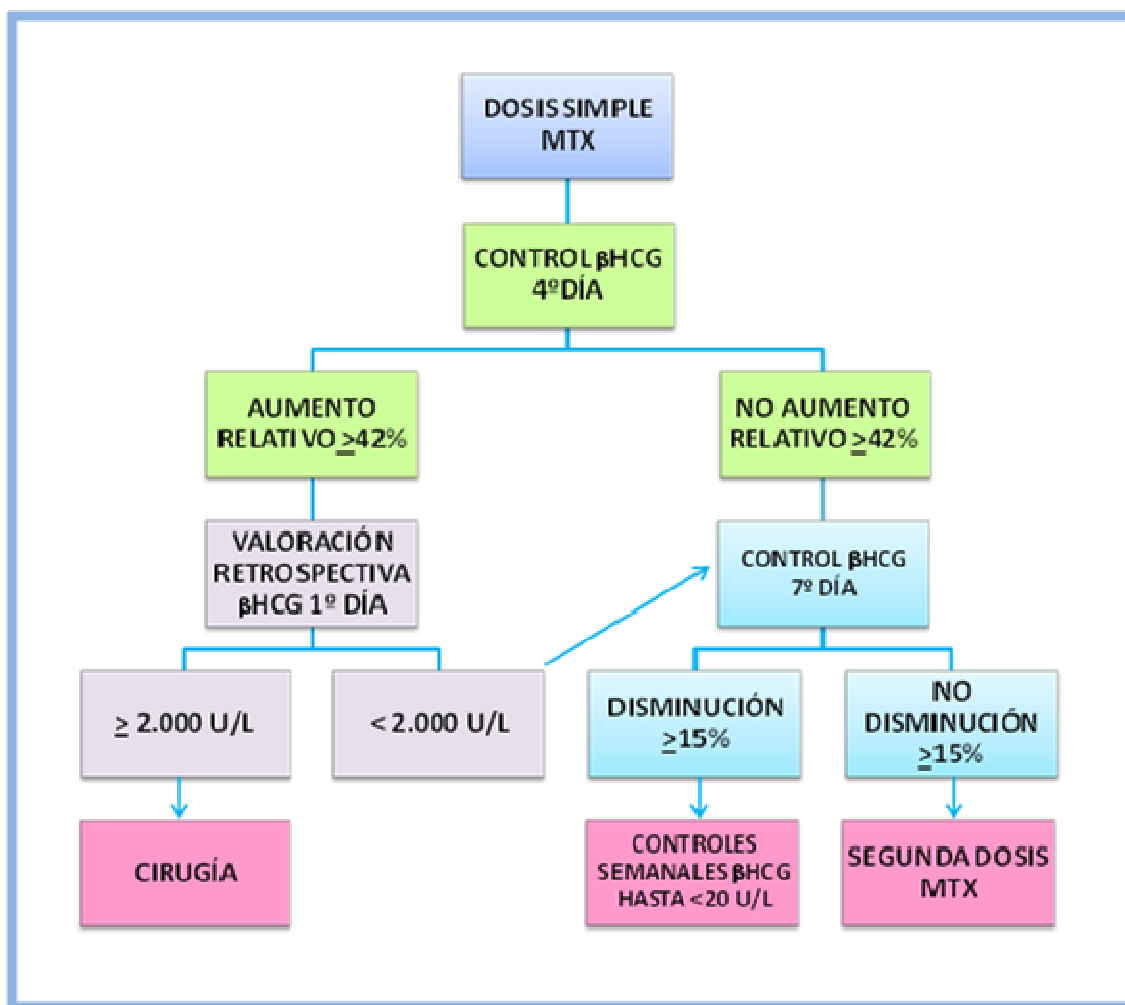


Fig. 39. Propuesta de modificación del algoritmo de manejo diagnóstico-terapéutico post-MTX.

Sería importante completar en el futuro estos hallazgos mediante valoraciones prospectivas y con mayores tamaños muestrales que otorgasen una mayor potencia a los resultados. Del mismo modo interesaría llevar a cabo estudios de calidad asistencial percibida por la paciente, dada la marcada influencia sobre la calidad de vida de la enferma que tiene esta patología.

CONCLUSIONES

1. Existe una línea terapéutica más eficiente para el embarazo ectópico, que consiste en el tratamiento médico con Metotrexate en dosis única.

El tratamiento médico con Metotrexate en dosis única constituye la opción terapéutica con menores costes directos, y la segunda en costes globales, inmediatamente tras la cirugía mínimamente invasiva. Además el tratamiento médico en dosis simple constituye la modalidad terapéutica con menor morbilidad y mayor tasa de gestación intrauterina evolutiva.

2. El fracaso del tratamiento médico con Metotrexate en dosis única supone un significativo incremento de los costes, y además, en los casos en que precisa resolución quirúrgica, un aumento de las complicaciones y empeoramiento del futuro reproductivo. Por este motivo es de vital importancia identificar los factores vinculados al fracaso del tratamiento médico.

3. Entre los factores que han mostrado relación con la respuesta al Metotrexate se encuentran el dolor abdominal, el diámetro de la masa ectópica, el diagnóstico ecográfico de un pseudosaco, los niveles plasmáticos de β HCG iniciales, y la variación relativa de las cifras de β HCG en el cuarto día tras el inicio de la terapia.

4. Entre estos factores destacamos por su intensa asociación al fracaso terapéutico:

- La presencia de dolor abdominal en el día del diagnóstico.
- La cifra de β HCG plasmática en el día del diagnóstico igual o superior a 2.000 UI/L.
- El aumento relativo de los valores de β HCG plasmática en el cuarto día post-tratamiento igual o superior a un 42%.

5. En aquellos casos en que la paciente sometida a tratamiento médico con Metotrexate presente un incremento en la determinación de la β HCG plasmática del cuarto día mayor o igual al 42%, y en el día del diagnóstico los niveles séricos de la β HCG hubiesen sido mayores o iguales a 2.000 UI/L, recomendaríamos interrumpir el protocolo de seguimiento ambulatorio y optar por resolución quirúrgica, para minimizar costes y disminuir la morbilidad, dada la alta probabilidad de fracaso del tratamiento médico.

6. El descenso de la β HCG en el cuarto día igual o superior al 20% constituye un factor de buen pronóstico en cuanto al resultado terapéutico. Sería interesante realizar estudios en el futuro que permitan plantear cambios en el protocolo de seguimiento ambulatorio, para minimizar los costes sin aumentar la morbilidad.

ANEXOS

Anexo 1.

**PROTOCOLO DE TRATAMIENTO MÉDICO DEL EMBARAZO ECTÓPICO**

DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA: Si el test de embarazo es positivo y se da la presencia de 1 ó más de los siguientes criterios:

1. **SÍNTOMAS y SIGNOS CLÍNICOS:** Sangrado vaginal y/o dolor abdominal.
2. **PRESENCIA DE 1 O MÁS INDICADORES DE RIESGO DE EMBARAZO ECTÓPICO:** cirugía tubárica, esterilización, antecedente de embarazo ectópico, exposición intrauterina a DES, uso actual de DIU, alteración demostrada de patología tubárica, esterilidad y técnicas de reproducción asistida o antecedente de infecciones pélvicas.
3. **ECOGRAFÍA TRANSVAGINAL:** no visualización de saco gestacional intraútero en gestaciones iguales o mayores de 5-6 semanas (24 días tras concepción). Diferenciar pseudosaco gestacional producto de la decidualización del endometrio
4. **AUSENCIA MICROSCÓPICA DE VELLOSIDADES CORIALES TRAS UN LEGRADO**

DIAGNÓSTICO PRECISO: tras el diagnóstico inicial de sospecha de EE, el diagnóstico de certeza se realiza en base a los hallazgos en la ecografía vaginal y los niveles de β HCG en sangre.

En los casos de diagnóstico no definitivo por ecografía se realiza determinación sérica de β HCG.

- **Valores superiores a 2000 UI/L sin hallazgos ecográficos, suponen un diagnóstico casi cierto de gestación ectópica.**
- La precisión diagnóstica de los niveles de β HCG depende de la presencia de hallazgos ecográficos adicionales, de tal modo que **si la ecografía muestra masa ectópica y/o**

líquido en fondo de saco de Douglas, niveles de β HCG >1500 UI/L son indicativos de EE.

- **En caso de niveles de β HCG inferiores a 1500 UI/L, reevaluar en 2 y 4 días con ecografía y β HCG.**

- 1) Si se visualiza saco intraútero: diagnóstico de gestación intrauterina y se descarta de forma virtual la probabilidad de EE (salvo EE heterotópico)
- 2) Si se visualiza saco gestacional ectópico: diagnóstico cierto de EE
- 3) Si la ecografía no es concluyente, repetir niveles de β HCG:

-Niveles superiores a 1000 UI/L en determinación a los 2 días permite el diagnóstico de EE con una sensibilidad del 90% y especificidad del 98%.

-Niveles inferiores a 1000 UI/L: tener en cuenta cómo ha sido el cambio y no el valor absoluto:

-Incrementos del 50% o más respecto al nivel previo: no descarta embarazo Intrauterino, repetir en otras 48 h.

-Disminución de más del 50%: repetir en otras 48 h y si descenso progresivo: embarazo no viable (aborto)

-Descensos no inferiores a un 50%, incrementos inferiores al 50% o niveles en meseta: indicativos de EE.

TRATAMIENTO MÉDICO: dosis única 50mg/m² intramuscular.

Criterios de selección:

Mujeres hemodinámicamente estables con embarazo ectópico no accidentado, sin signos de sangrado activo y concentraciones iniciales de β HCG < 3000 UI/L, tras consentimiento informado que recoja riesgos/beneficios y tratamientos alternativos.

Control analítico antes de iniciar tratamiento

Solicitar hemograma, evaluación de función hepática y renal. Además se hará determinación de Rh y si éste es negativo se administrará gammaglobulina anti-D al inicio del tratamiento.

Contraindicaciones del tratamiento médico

- Pacientes hemodinámicamente inestables.
- Masa ectópica en ecografía vaginal mayor de 3,5-4 cm.
- Embarazo ectópico roto, tener en cuenta dolor abdominal como síntoma predictor de rotura.
- Pacientes sin deseo de fertilidad.
- Disfunción hepática con hipertransaminemia.
- Discrasia sanguínea con recuento de leucocitos $< 2000 \text{ cl/cm}^3$.
- Trombocitopenia con recuento de plaquetas < 100.000 .
- Enfermedad renal con creatinina sérica $> 1,5 \text{ mg/Dl}$.
- Contraindicación relativa: $\beta\text{HCG} > 3000 \text{ UI/L}$ y LCF positivo (hay mayor número de fracasos).

Vigilancia de la evolución:

Determinación en el día de tratamiento (día 1) y después en los días 4 y 7 post-MTX. Si el nivel de βHCG en el día 7 es mayor que en el día 4 será preciso administrar una SEGUNDA dosis de MTX 50mg/m^2 intramuscular y se hacen nuevas determinaciones (días 4 y 7). Posteriormente el control será semanal hasta obtener valores inferiores a 5 U/L .

Anexo 2.

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LA GESTACIÓN ECTÓPICA:****A. EPIDEMIOLOGÍA Y ANTECEDENTES PERSONALES**

Edad.....	<u>Ant. Ginecológicos:</u>	TRA si/no Tipo TRA.....
Nº hijos vivos.....	EIP si/no Postcoital si/no	<u>Ant. Quirúrgicos:</u>
Nº abortos.....	DIU si/no Tabaco si/no	C. ginecológica si/no
Nº IVE/ILES.....	ACO si/no Miomas si/no	Tipo.....
EE si/no	Endometriosis si/no	C. abdominopélvica si/no
Nº EE.....	Infertilidad si/no	Tipo.....

B. CLÍNICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS EN EL DIAGNÓSTICO

Amenorrea.....	Síncope si/no	Embrión con LCF si/no
Síntoma predominante.....	Valor BHCG.....	Localización EE.....
Dolor abdominal si/no	Seguimiento BHCG si/no	Tamaño EE.....
Dolor FI uni/bilateral	Eco sin imágenes (PUL) si/no	Líquido libre si/no
Masa anexial si/no	Pseudosaco si/no	
Sangrado vaginal si/no	Embrión sin LCF si/no	

C. SEGUIMIENTO POST-TRATAMIENTO

Hipotensión si/no	Valor BHCG 4º día.....	Fecha 2ºD.....
Taquicardia si/no	Valor BHCG 7º día.....	Qx si/no
Aumento dolor si/no	Semanas negativizar.....	Fecha Qx.....
Anemización si/no	↑ BHCG 1º al 4º si/no	Deseo genésico si/no
Hemoperitoneo si/no	↓ < 15% 4º al 7º si/no	Embarazo post-EE si/no
Muerte si/no	Duración ingreso.....	Tiempo hasta embarazo.....
Complicaciones.....	2D si/no	

D. TRATAMIENTO

Resultado final del tratamiento: a. Qx b. 1D c. 1D Qx d. 2D e. 2D Qx

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Embarazo ectópico. Prog Obstet Ginecol. 2007 6;50(6):377-385.
2. Walker JJ. Ectopic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2007 Mar;50(1):89-99.
3. Martinez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Paya V, Morcillo I, Martin E, Pellicer A. Retroperitoneal ectopic pregnancy after intrauterine insemination. Fertil Steril 2011 Jun;95(7):2433.
4. Barbosa Junior A, de Freitas LA, Mota MA. Primary pregnancy in the liver. A case report. Pathol Res Pract 1991 Mar;187(2-3):329.
5. Marasinghe JP, Condous G, Amarasinghe WI. Spontaneous bilateral tubal ectopic pregnancy. Ceylon Med J 2009 Mar;54(1):21-2.
6. Issat T, Grzybowski W, Jakimiuk AJ. Bilateral ectopic tubal pregnancy, following in vitro fertilisation (IVF). Folia Histochem Cytobiol 2009;47(5):147-8.
7. Talbot K, Simpson R, Price N, Jackson SR. Heterotopic pregnancy. J Obstet Gynaecol 2011;31(1):7-12.
8. Seeber BE, Barnhart KT. Suspected ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2006 Feb;107(2 Pt 1):399-413.
9. Albucasis. Altrasrif. (11th Century). English translation. Oxford. 1778.
10. Stovall TG, Ling FW. Extrauterine pregnancy. Clinical diagnosis and management. McGraw-Hill; 1993.
11. Tait L. Five Cases of Extra-Uterine Pregnancy Operated upon at the time of Rupture. Br Med J 1884 Jun 28;1(1226):1250-1.
12. Ectopic Pregnancy. Dewhurst's Textbook of Obstetrics and Gynaecology; 2007.
13. From the Centers for Disease Control. Ectopic pregnancy--United States, 1988-1989. JAMA 1992 Oct 14;268(14):1832-3.

14. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy--United States, 1970-1989. *MMWR CDC Surveill Summ* 1993 Dec 17;42(6):73-85.
15. Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. *Lancet* 1998 Apr 11;351(9109):1115-20.
16. Coste J, Bouyer J, Ughetto S, Gerbaud L, Fernandez H, Pouly JL, et al. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992-2002). *Hum Reprod* 2004 Sep;19(9):2014-8.
17. Fernandez H, Gervaise A. Ectopic pregnancies after infertility treatment: modern diagnosis and therapeutic strategy. *Hum Reprod Update* 2004 Nov-Dec;10(6):503-13.
18. Tulandi T. Incidence, risk factors, and pathology of ectopic pregnancy. [Monografía en internet]. Uptodate; 2011 [acceso 30 de Enero de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>. 2011.
19. Coste J, Job-Spira N. Epidemiology of extra-uterine pregnancy. Data for prevention and treatment. *Servir* 1999 Sep-Oct;47(5):249-53.
20. From the Centers for Disease Control and Prevention. Ectopic pregnancy--United States, 1990-1992. *JAMA* 1995 Feb 15;273(7):533.
21. Herruzo A. Embarazo ectópico. Documento de consenso SEGO. 2004.
22. Coste J, Bouyer J, Job-Spira N. Epidemiology of ectopic pregnancy: incidence and risk factors. *Contracept Fertil Sex* 1996 Feb;24(2):135-9.
23. Gervaise A, Fernandez H. Diagnosis and therapy of extra-uterine pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010 May;39(3 Suppl):17-24.
24. Trabert B, Holt VL, Yu O, Van Den Eeden SK, Scholes D. Population-based ectopic pregnancy trends, 1993-2007. *Am J Prev Med* 2011 May;40(5):556-60.

25. Egger M, Low N, Smith GD, Lindblom B, Herrmann B. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998 Jun 13;316(7147):1776-80.
26. Cagnacci A, Landi S, Volpe A. Rhythmic variation in the rate of ectopic pregnancy throughout the year. *Am J Obstet Gynecol* 1999 May;180(5):1067-71.
27. Lewis G. Why mothers die 2000-2002. The Sixth Report of the Confidential Enquiry into Maternal Deaths in the United Kingdom. RCOG Press 2004.
28. Luciano DE, Jain A, Roy G, Solima E, Luciano AA. Ectopic pregnancy--from surgical emergency to medical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004 Feb;11(1):107-21.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ectopic pregnancy mortality - Florida, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012 Feb 17;61:106-9.
30. Marion LL, Meeks GR. Ectopic pregnancy: History, incidence, epidemiology, and risk factors. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):376-86.
31. Lewis G. Saving Mother's Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2003-2005. The Seventh Report of the Confidential Enquiry into Maternal Deaths in the United Kingdom. 2007.
32. Edozien LC. Non-surgical management of ectopic pregnancy: appropriate risk management must be in place. *Arch Gynecol Obstet* 2011 May;283(5):925-7.
33. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Danielsson D. Epidemiology of ectopic pregnancy during a 28 year period and the role of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect* 2000 Feb;76(1):28-32.
34. Salazar R, de Pablo JL, Cuadra M, Fernández M. Casuística del embarazo ectópico en nuestro medio. *Prog Obstet Ginecol* 2003;46(12):533-40.

35. Botella J. Embarazo ectópico. Revisión de conjunto. *Acta ginecológica* 1991;48:3-16.
36. Awonuga AO, Imudia AN, Shavell VI, Berman J, Diamond MP, Puscheck EE. Failed female sterilization: a review of pathogenesis and subsequent contraceptive options. *J Reprod Med* 2009 Sep;54(9):541-7.
37. Bouyer J, Fernandez H, Coste J, Pouly JL, Job-Spira N. Fertility after ectopic pregnancy: 10-year results in the Auvergne Registry. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003 Sep;32(5):431-8.
38. Weigert M, Gruber D, Pernicka E, Bauer P, Feichtinger W. Previous tubal ectopic pregnancy raises the incidence of repeated ectopic pregnancies in in vitro fertilization-embryo transfer patients. *J Assist Reprod Genet* 2009 Jan;26(1):13-7.
39. Michalas S, Minaretzis D, Tsionou C, Maos G, Kioses E, Aravantinos D. Pelvic surgery, reproductive factors and risk of ectopic pregnancy: a case controlled study. *Int J Gynaecol Obstet* 1992 Jun;38(2):101-5.
40. Yang XY, Yu H, Li KM, Chu YX, Zheng A. Uterine artery embolisation combined with local methotrexate for treatment of caesarean scar pregnancy. *BJOG* 2010 Jul;117(8):990-6.
41. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006 Dec;46(6):521-7.
42. Shaw JL, Denison FC, Evans J, Durno K, Williams AR, Entrican G, et al. Evidence of prokineticin dysregulation in fallopian tube from women with ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2010 Oct;94(5):1601-8.
43. Nusbaum ML, Gordon M, Nusbaum D, McCarthy MA, Vasilakis D. Smoke alarm: a review of the clinical impact of smoking on women. *Prim Care Update Ob Gyns* 2000 Sep 1;7(5):207-14.

44. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003 Feb 1;157(3):185-94.
45. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Mar;178(3):493-8.
46. Fernandez H, Coste J, Job-Spira N. Controlled ovarian hyperstimulation as a risk factor for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991 Oct;78(4):656-9.
47. Tal J, Haddad S, Gordon N, Timor-Tritsch I. Heterotopic pregnancy after ovulation induction and assisted reproductive technologies: a literature review from 1971 to 1993. *Fertil Steril* 1996 Jul;66(1):1-12.
48. Kervancioglu ME, Saridogan E, Aitken RJ, Djahanbakhch O. Importance of sperm-to-epithelial cell contact for the capacitation of human spermatozoa in fallopian tube epithelial cell cocultures. *Fertil Steril* 2000 Oct;74(4):780-4.
49. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976 Apr 24;1(7965):880-2.
50. Coste J, Fernandez H, Joye N, Benifla J, Girard S, Marpeau L, et al. Role of chromosome abnormalities in ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2000 Dec;74(6):1259-60.
51. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
52. Storeide O, Veholmen M, Eide M, Bergsjø P, Sandvei R. The incidence of ectopic pregnancy in Hordaland County, Norway 1976-1993. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997 Apr;76(4):345-9.

53. Mol BW, Ankum WM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Contraception and the risk of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Contraception* 1995 Dec;52(6):337-41.
54. Hafner T, Aslam N, Ross JA, Zosmer N, Jurkovic D. The effectiveness of non-surgical management of early interstitial pregnancy: a report of ten cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Feb;13(2):131-6.
55. Speroff L, Glass R, Kase N. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Madrid. Waverly Hispánica.; 2000.
56. Attar E. Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004 Dec;31(4):779-94.
57. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BW, Van der Veen F, Ankum WM, Bossuyt PM, et al. Randomised trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. *Lancet* 1997 Sep 13;350(9080):774-9.
58. Chandrasekhar C. Ectopic pregnancy: a pictorial review. *Clin Imaging* 2008 Nov-Dec;32(6):468-73.
59. Riethmuller D, Courtois L, Maillet R, Schaal JP. Ectopic pregnancy management: cervical and abdominal pregnancies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003 Nov;32(7 Suppl):101-8.
60. Kirk E, Condous G, Haider Z, Syed A, Ojha K, Bourne T. The conservative management of cervical ectopic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 Apr;27(4):430-7.
61. Vela G, Tulandi T. Cervical pregnancy: the importance of early diagnosis and treatment. *J Minim Invasive Gynecol* 2007 Jul-Aug;14(4):481-4.
62. Fylstra DL. Ectopic pregnancy not within the (distal) fallopian tube: etiology, diagnosis, and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2012 Apr;206(4):289-99.

63. Sadeghi H, Rutherford T, Rackow BW, Campbell KH, Duzyj CM, Guess MK, et al. Cesarean scar ectopic pregnancy: case series and review of the literature. *Am J Perinatol* 2010 Feb;27(2):111-20.
64. Seow KM, Huang LW, Lin YH, Lin MY, Tsai YL, Hwang JL. Cesarean scar pregnancy: issues in management. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Mar;23(3):247-53.
65. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Mar;21(3):220-7.
66. Moawad NS, Mahajan ST, Moniz MH, Taylor SE, Hurd WW. Current diagnosis and treatment of interstitial pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2010 Jan;202(1):15-29.
67. Levine D. Ectopic pregnancy. *Radiology* 2007 Nov;245(2):385-97.
68. Lau S, Tulandi T. Conservative medical and surgical management of interstitial ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1999 Aug;72(2):207-15.
69. Adiego B, Herrera M, Ojeda F, Merinero MD, Albi MV, López A. Tratamiento médico del embarazo ectópico intersticial: descripción de un caso clínico. *Prog Obstet Ginecol*. 2007 3;50(3):180-6.
70. Ferrero A, Argüelles S, Suárez B, Orille V, Salas JS, González-García C. Embarazo ectópico ovárico. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2008 8;35(4):147-50.
71. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Sites of ectopic pregnancy: a 10 year population-based study of 1800 cases. *Hum Reprod* 2002 Dec;17(12):3224-30.
72. Shaw SW, Hsu JJ, Chueh HY, Han CM, Chen FC, Chang YL, et al. Management of primary abdominal pregnancy: twelve years of experience in a medical centre. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(9):1058-62.

73. Kirk E. Ultrasound in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):395-401.
74. Atrash HK, Friede A, Hogue CJ. Abdominal pregnancy in the United States: frequency and maternal mortality. *Obstet Gynecol* 1987 Mar;69(3 Pt 1):333-7.
75. Tulandi T, Saleh A. Surgical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999 Mar;42(1):31-8.
76. Maymon R, Shulman A. Controversies and problems in the current management of tubal pregnancy. *Hum Reprod Update* 1996 Nov-Dec;2(6):541-51.
77. Fisher SL, Massie JA, Blumenfeld YJ, Lathi RB. Sextuplet heterotopic pregnancy presenting as ovarian hyperstimulation syndrome and hemoperitoneum. *Fertil Steril* 2011 Jun;95(7):2431.
78. Barrenetxea G, Barinaga-Rementería L, Lopez de Larruzea A, Agirregoikoa JA, Mandiola M, Carbonero K. Heterotopic pregnancy: two cases and a comparative review. *Fertil Steril* 2007 Feb;87(2):417.
79. Kirk E, Bourne T. The nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006 Dec;18(6):587-93.
80. Mol BW, van der Veen F, Bossuyt PM. Symptom-free women at increased risk of ectopic pregnancy: should we screen? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 Jul;81(7):661-72.
81. Visconti K, Zite N. HCG in ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):410-7.
82. Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981 Aug;58(2):156-61.

83. Wang R, Reynolds TA, West HH, Ravikumar D, Martinez C, McAlpine I, et al. Use of a beta-hCG discriminatory zone with bedside pelvic ultrasonography. *Ann Emerg Med* 2011 Jul;58(1):12-20.
84. Kirk E, Bourne T. Diagnosis of ectopic pregnancy with ultrasound. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009 Aug;23(4):501-8.
85. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Huffel S, Gevaert O, De Moor B, et al. Diagnostic accuracy of varying discriminatory zones for the prediction of ectopic pregnancy in women with a pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 Dec;26(7):770-5.
86. Kirk E, Papageorghiou AT, Condous G, Tan L, Bora S, Bourne T. The diagnostic effectiveness of an initial transvaginal scan in detecting ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2007 Nov;22(11):2824-8.
87. Kirk E, Daemen A, Papageorghiou AT, Bottomley C, Condous G, De Moor B, et al. Why are some ectopic pregnancies characterized as pregnancies of unknown location at the initial transvaginal ultrasound examination? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87(11):1150-4.
88. Dialani V, Levine D. Ectopic pregnancy: a review. *Ultrasound Q* 2004 Sep;20(3):105-17.
89. Atri M, Leduc C, Gillett P, Bret PM, Reinhold C, Kintzen G, et al. Role of endovaginal sonography in the diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Radiographics* 1996 Jul;16(4):755-74.
90. Pellerito JS, Taylor KJ, Quedens-Case C, Hammers LW, Scoutt LM, Ramos IM, et al. Ectopic pregnancy: evaluation with endovaginal color flow imaging. *Radiology* 1992 May;183(2):407-11.

91. Durfee SM, Frates MC. Sonographic spectrum of the corpus luteum in early pregnancy: gray-scale, color, and pulsed Doppler appearance. *J Clin Ultrasound* 1999 Feb;27(2):55-9.
92. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005 Aug 13-19;366(9485):583-91.
93. Yeh HC, Rabinowitz JG. Amniotic sac development: ultrasound features of early pregnancy--the double bleb sign. *Radiology* 1988 Jan;166(1 Pt 1):97-103.
94. Ahmed AA, Tom BD, Calabrese P. Ectopic pregnancy diagnosis and the pseudo-sac. *Fertil Steril* 2004 May;81(5):1225-8.
95. Lipscomb GH, Stovall TG, Ling FW. Nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2000 Nov 2;343(18):1325-9.
96. Nyberg DA, Hughes MP, Mack LA, Wang KY. Extrauterine findings of ectopic pregnancy of transvaginal US: importance of echogenic fluid. *Radiology* 1991 Mar;178(3):823-6.
97. Casikar I, Reid S, Condous G. Ectopic pregnancy: Ultrasound diagnosis in modern management. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):402-9.
98. Hick JL, Rodgeron JD, Heegaard WG, Sterner S. Vital signs fail to correlate with hemoperitoneum from ruptured ectopic pregnancy. *Am J Emerg Med* 2001 Oct;19(6):488-91.
99. Natale A, Busacca M, Candiani M, Gruft L, Izzo S, Felicetta I, et al. Human chorionic gonadotropin patterns after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Jan 10;100(2):227-30.
100. Kohn MA, Kerr K, Malkevich D, O'Neil N, Kerr MJ, Kaplan BC. Beta-human chorionic gonadotropin levels and the likelihood of ectopic pregnancy in emergency department patients with abdominal pain or vaginal bleeding. *Acad Emerg Med* 2003 Feb;10(2):119-26.

101. Natale A, Candiani M, Barbieri M, Calia C, Odorizzi MP, Busacca M. Pre- and post-treatment patterns of human chorionic gonadotropin for early detection of persistence after a single dose of methotrexate for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Nov 10;117(1):87-92.
102. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *N Engl J Med* 2009 Jul 23;361(4):379-87.
103. Fossum GT, Davajan V, Kletzky OA. Early detection of pregnancy with transvaginal ultrasound. *Fertil Steril* 1988 May;49(5):788-91.
104. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008 Jun;111(6):1479-85.
105. Gracia CR, Barnhart KT. Diagnosing ectopic pregnancy: decision analysis comparing six strategies. *Obstet Gynecol* 2001 Mar;97(3):464-470.
106. Tulandi T. Clinical manifestations, diagnosis, and management of ectopic pregnancy. [Monografía en internet]. Uptodate; 2011 [acceso 30 de Enero de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>. 2011.
107. Almog B, Al-Shalaty J, Sheizaf B, Shehata F, Son WY, Tan SL, et al. Difference between serum beta-human chorionic gonadotropin levels in pregnancies after in vitro maturation and in vitro fertilization treatments. *Fertil Steril* 2011 Jan;95(1):85-8.
108. Craig LB, Khan S. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):461-70.
109. Daya S. Human chorionic gonadotropin increase in normal early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987 Feb;156(2):286-90.

110. Pittaway DE, Reish RL, Wentz AC. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985 Jun 1;152(3):299-302.
111. Chung K, Sammel MD, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Castelbaum AJ, et al. Defining the rise of serum HCG in viable pregnancies achieved through use of IVF. *Hum Reprod* 2006 Mar;21(3):823-8.
112. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of tubal pregnancy. Guideline No. 21. RCOG Press 2004.
113. Horne AW, McBride R, Denison FC. Normally rising hCG does not predict live birth in women presenting with pain and bleeding in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 May;156(1):120-1.
114. Condous G, Lu C, Van Huffel SV, Timmerman D, Bourne T. Human chorionic gonadotrophin and progesterone levels in pregnancies of unknown location. *Int J Gynaecol Obstet* 2004 Sep;86(3):351-7.
115. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: HCG curves redefined. *Obstet Gynecol* 2004 Jul;104(1):50-5.
116. Silva C, Sammel MD, Zhou L, Gracia C, Hummel AC, Barnhart K. Human chorionic gonadotropin profile for women with ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006 Mar;107(3):605-10.
117. Banerjee S, Aslam N, Zosmer N, Woelfer B, Jurkovic D. The expectant management of women with early pregnancy of unknown location. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 Oct;14(4):231-6.
118. Banerjee S, Aslam N, Woelfer B, Lawrence A, Elson J, Jurkovic D. Expectant management of early pregnancies of unknown location: a prospective evaluation of

methods to predict spontaneous resolution of pregnancy. BJOG 2001 Feb;108(2):158-63.

119. Mol BW, Van der Veen F. Results of expectant management of women early pregnancy and unknown location. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 Mar;15(3):265; author reply 266-7.

120. Condous G, Kirk E, Lu C, Van Calster B, Van Huffel S, Timmerman D, et al. There is no role for uterine curettage in the contemporary diagnostic workup of women with a pregnancy of unknown location. Hum Reprod 2006 Oct;21(10):2706-10.

121. Barnhart K, Mennuti MT, Benjamin I, Jacobson S, Goodman D, Coutifaris C. Prompt diagnosis of ectopic pregnancy in an emergency department setting. Obstet Gynecol 1994 Dec;84(6):1010-5.

122. Barnhart KT, Casanova B, Sammel MD, Timbers K, Chung K, Kulp JL. Prediction of location of a symptomatic early gestation based solely on clinical presentation. Obstet Gynecol 2008 Dec;112(6):1319-26.

123. Condous G, Okaro E, Khalid A, Lu C, Van Huffel S, Timmerman D, et al. A prospective evaluation of a single-visit strategy to manage pregnancies of unknown location. Hum Reprod 2005 May;20(5):1398-403.

124. Condous G, Timmerman D, Goldstein S, Valentin L, Jurkovic D, Bourne T. Pregnancies of unknown location: consensus statement. Ultrasound Obstet Gynecol 2006 Aug;28(2):121-2.

125. Horne AW, Duncan WC, Critchley HO. The need for serum biomarker development for diagnosing and excluding tubal ectopic pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2010 Mar;89(3):299-301.

126. Barnhart K, van Mello NM, Bourne T, Kirk E, Van Calster B, Bottomley C, et al. Pregnancy of unknown location: a consensus statement of nomenclature, definitions, and outcome. *Fertil Steril* 2011 Mar 1;95(3):857-66.
127. Cabar FR, Fettback PB, Pereira PP, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)* 2008 Oct;63(5):701-8.
128. Givens VM, Lipscomb GH. Diagnosis of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):387-94.
129. Horne AW, Shaw JL, Murdoch A, McDonald SE, Williams AR, Jabbour HN, et al. Placental growth factor: a promising diagnostic biomarker for tubal ectopic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jan;96(1):104-8.
130. Tulandi T, Sammour A. Evidence-based management of ectopic pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000 Aug;12(4):289-92.
131. Florio P, Severi FM, Bocchi C, Luisi S, Mazzini M, Danero S, et al. Single serum activin a testing to predict ectopic pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May;92(5):1748-53.
132. Kucera-Sliutz E, Schiebel I, Konig F, Leodolter S, Sliutz G, Koelbl H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and discrimination between abnormal intrauterine and ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2002 Dec;17(12):3231-4.
133. Pascual MA, Hereter L, Graupera B, Tresserra F, Fernandez-Cid M, Simon M. Three-dimensional power Doppler ultrasound diagnosis and conservative treatment of ectopic pregnancy in a cesarean section scar. *Fertil Steril* 2007 Sep;88(3):706.
134. Izquierdo LA, Nicholas MC. Three-dimensional transvaginal sonography of interstitial pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2003 Nov-Dec;31(9):484-7.

135. Maymon R, Herman A, Ariely S, Dreazen E, Buckovsky I, Weinraub Z. Three-dimensional vaginal sonography in obstetrics and gynaecology. *Hum Reprod Update* 2000 Sep-Oct;6(5):475-84.
136. Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Mandeville EO, Peisner DB, Anaya GP, Pirrone EC. Successful management of viable cervical pregnancy by local injection of methotrexate guided by transvaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Mar;170(3):737-9.
137. Jurkovic D, Hacket E, Campbell S. Diagnosis and treatment of early cervical pregnancy: a review and a report of two cases treated conservatively. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 Dec;8(6):373-80.
138. Jermy K, Thomas J, Doo A, Bourne T. The conservative management of interstitial pregnancy. *BJOG* 2004 Nov;111(11):1283-8.
139. Fleischer AC, Pennell RG, McKee MS, Worrell JA, Keefe B, Herbert CM, et al. Ectopic pregnancy: features at transvaginal sonography. *Radiology* 1990 Feb;174(2):375-8.
140. Stucki D, Buss J. The ectopic pregnancy, a diagnostic and therapeutic challenge. *J Med Life* 2008 Jan-Mar;1(1):40-8.
141. Lund J. Early ectopic pregnancy; comments on conservative treatment. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1955 Feb;62(1):70-6.
142. Cohen MA, Sauer MV. Expectant management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999 Mar;42(1):48-54.
143. Elson J, Tailor A, Banerjee S, Salim R, Hillaby K, Jurkovic D. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Jun;23(6):552-6.

144. Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P. Low-dose oral methotrexate with expectant management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996 Nov;88(5):775-8.
145. Mol BW, Hajenius PJ, Engelsbel S, Ankum WM, Hemrika DJ, Van der Veen F, et al. Treatment of tubal pregnancy in the netherlands: an economic comparison of systemic methotrexate administration and laparoscopic salpingostomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999 Oct;181(4):945-51.
146. Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994 Apr;61(4):632-6.
147. Shastay A, Paparella S. Ectopic pregnancies and methotrexate: are you prepared to manage this hazardous drug? *J Emerg Nurs* 2010 Jan;36(1):57-9.
148. Stovall TG, Ling FW. Single-dose methotrexate: an expanded clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jun;168(6 Pt 1):1759-62; discussion 1762-5.
149. Lipscomb GH, Puckett KJ, Bran D, Ling FW. Management of separation pain after single-dose methotrexate therapy for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999 Apr;93(4):590-3.
150. Schoenfeld A, Mashiach R, Vardy M, Ovadia J. Methotrexate pneumonitis in nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992 Sep;80(3 Pt 2):520-1.
151. Isaacs JD,Jr, McGehee RP, Cowan BD. Life-threatening neutropenia following methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a report of two cases. *Obstet Gynecol* 1996 Oct;88(4 Pt 2):694-6.
152. Medical treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2008 11;90(5, Supplement):206-212.
153. Barnhart K, Coutifaris C, Esposito M. The pharmacology of methotrexate. *Expert Opin Pharmacother* 2001 Mar;2(3):409-17.

154. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, Sammel M. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003 Apr;101(4):778-84.
155. Alleyassin A, Khademi A, Aghahosseini M, Safdarian L, Badenoosh B, Hamed EA. Comparison of success rates in the medical management of ectopic pregnancy with single-dose and multiple-dose administration of methotrexate: a prospective, randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2006 Jun;85(6):1661-6.
156. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007 Mar;87(3):481-4.
157. Stovall TG, Ling FW. Ectopic pregnancy. Diagnostic and therapeutic algorithms minimizing surgical intervention. *J Reprod Med* 1993 Oct;38(10):807-12.
158. Murray H, Baakdah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ* 2005 Oct 11;173(8):905-12.
159. Kumtepe Y, Kadanali S. Medical treatment of ruptured with hemodynamically stable and unruptured ectopic pregnancy patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004 Oct 15;116(2):221-5.
160. Jimenez-Caraballo A, Rodriguez-Donoso G. A 6-year clinical trial of methotrexate therapy in the treatment of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 Aug;79(2):167-71.
161. Embarazo ectópico. Tratamiento laparoscópico. *Prog Obstet Ginecol*. 2007 5;50(5):323-33.
162. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997 Mar;67(3):421-33.

163. Bouyer J, Job-Spira N, Pouly JL, Coste J, Germain E, Fernandez H. Fertility following radical, conservative-surgical or medical treatment for tubal pregnancy: a population-based study. *BJOG* 2000 Jun;107(6):714-21.
164. Rulin MC. Is salpingostomy the surgical treatment of choice for unruptured tubal pregnancy? *Obstet Gynecol* 1995 Dec;86(6):1010-3.
165. Mol F, Mol BW, Ankum WM, van der Veen F, Hajenius PJ. Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008 Jul-Aug;14(4):309-19.
166. Learman LA, Grimes DA. Rapid hospital discharge following laparoscopy for ectopic pregnancy. A promise unfulfilled? *West J Med* 1997 Sep;167(3):145-8.
167. Mol F, Strandell A, Jurkovic D, Yalcinkaya T, Verhoeve HR, Koks CA, et al. The ESEP study: salpingostomy versus salpingectomy for tubal ectopic pregnancy; the impact on future fertility: a randomised controlled trial. *BMC Womens Health* 2008 Jun 26;8-11.
168. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, Bossuyt PM, Ankum WM, van der Veen F. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD000324.
169. Cepni I, Guralp O, Ocal P, Salahov R, Gurleyen H, Idil M. An alternative treatment option in tubal ectopic pregnancies with fetal heartbeat: aspiration of the embryo followed by single-dose methotrexate administration. *Fertil Steril* 2011 Jul;96(1):79-83.
170. Vial Y, Petignat P, Hohlfeld P. Pregnancy in a cesarean scar. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 Nov;16(6):592-3.

171. Rubio A, Jiménez F, Herrero M, Alcalá S, Sabadell C, Bruna I, et al. Embarazo ectópico cervical. Tratamiento médico conservador. Prog Obstet Ginecol. 2005 7;48(7):353-6.
172. Seol HJ, Kim T, Lee SK. Successful laparoscopic management of primary omental pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2010 Jan;281(1):163-5.
173. Esin S, Yildirim H, Tanzer F. Laparoscopic management of a primary omental pregnancy after clomiphene induction. Fertil Steril 2009 Jul;92(1):392.
174. Li C, Li C, Feng D, Jia C, Liu B, Zhan X. Transcatheter arterial chemoembolization versus systemic methotrexate for the management of cesarean scar pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 2011 Jun;113(3):178-82.
175. Zhuang Y, Huang L. Uterine artery embolization compared with methotrexate for the management of pregnancy implanted within a cesarean scar. Am J Obstet Gynecol 2009 Aug;201(2):152.
176. Zakaria MA, Abdallah ME, Shavell VI, Berman JM, Diamond MP, Kmak DC. Conservative management of cervical ectopic pregnancy: utility of uterine artery embolization. Fertil Steril 2011 Mar 1;95(3):872-6.
177. Zhang Y, Chen YS, Wang JJ, Lu ZY, Hua KQ. Analysis of 96 cases with cesarean scar pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2010 Sep;45(9):664-8.
178. Washington AE, Katz P. Ectopic pregnancy in the United States: economic consequences and payment source trends. Obstet Gynecol 1993 Feb;81(2):287-92.
179. Morlock RJ, Lafata JE, Eisenstein D. Cost-effectiveness of single-dose methotrexate compared with laparoscopic treatment of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2000 Mar;95(3):407-12.

180. Lecuru F, Robin F, Chasset S, Leonard F, Guitti S, Taurelle R. Direct cost of single dose methotrexate for unruptured ectopic pregnancy. Prospective comparison with laparoscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 Jan;88(1):1-6.
181. Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000 Jan;15(1):95-106.
182. Sánchez-Hidalgo L, López de la Manzanara C, Alpunte A, Garrido RA, Sánchez-Hipólito L, González-López A. Evaluación del tratamiento médico del embarazo ectópico con metotrexato. *Clin.Invest. Gin. Obst.* doi:10/1016.
183. Seror V, Gelfucci F, Gerbaud L, Pouly JL, Fernandez H, Job-Spira N, et al. Care pathways for ectopic pregnancy: a population-based cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 2007 Apr;87(4):737-48.
184. Sewell CA, Anderson JR. Update on trends for inpatient surgical management of tubal ectopic pregnancy in Maryland. *South Med J* 2011 Jul;104(7):488-94.
185. Sowter MC, Farquhar CM, Gudex G. An economic evaluation of single dose systemic methotrexate and laparoscopic surgery for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *BJOG* 2001 Feb;108(2):204-12.
186. Suárez JA, Gutiérrez M. Evolución, complicaciones y repercusión económica del embarazo ectópico según algoritmo para su asistencia. *Clín.Invest.Gin.Obst.* 2008 6;35(3):83-6.
187. Lecuru F, Taurelle R, Robin F. Treatment of unruptured ectopic pregnancy: methotrexate can be really economic. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996 Aug;67(2):199.

188. Lipscomb GH, McCord ML, Stovall TG, Huff G, Portera SG, Ling FW. Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999 Dec 23;341(26):1974-8.
189. Pita S. Tipos de estudios clínico epidemiológicos. Tratado de Epidemiología Clínica. Madrid: DuPont Pharma; 1995.
190. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod* 1996 Aug;11(8):1779-807.
191. Devroey P, Fauser BC, Diedrich K, Evian Annual Reproduction (EVAR) Workshop Group 2008. Approaches to improve the diagnosis and management of infertility. *Hum Reprod Update* 2009 Jul-Aug;15(4):391-408.
192. Matorras R, Hernández J. Estudio y tratamiento de la pareja estéril. Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia; 2007.
193. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol* 2010 Mar 6;8:21.
194. Martín RM, Raga F, Martín V, Bonilla-Musoles F. Gestación ectópica: evolución diagnóstica y terapéutica en la última década. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 2007 10;34(5):168-75.
195. Dhar H, Hamdi I, Rath B. Methotrexate treatment of ectopic pregnancy: experience at nizwa hospital with literature review. *Oman Med J* 2011 Mar;26(2):94-8.

196. Dart RG, Kaplan B, Varaklis K. Predictive value of history and physical examination in patients with suspected ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med* 1999 Mar;33(3):283-90.
197. Buckley RG, King KJ, Disney JD, Gorman JD, Klausen JH. History and physical examination to estimate the risk of ectopic pregnancy: validation of a clinical prediction model. *Ann Emerg Med* 1999 Nov;34(5):589-94.
198. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid. Ministerio de Salud y Política Social. 2009.
199. Moore J. Early pregnancy units and problems in early pregnancy. *Curr. Obstet. Gynaecol.* 2006 12;16(6):327-32.
200. Sivalingam VN, Duncan WC, Kirk E, Shephard LA, Horne AW. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011 Oct;37(4):231-40.
201. Gabrielli S, Romero R, Pilu G, Pavani A, Capelli M, Milano V, et al. Accuracy of transvaginal ultrasound and serum hCG in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992 Mar 1;2(2):110-15.
202. Levin I, Tsafir Z, Sa'ar N, Lessing J, Avni A, Gamzu R, et al. "Watchful waiting" in ectopic pregnancies: a balance between reduced success rates and less methotrexate. *Fertil Steril* 2011 Mar 1;95(3):1159-60.
203. Ankum WM, Van der Veen F, Hamerlynck JV, Lammes FB. Laparoscopy: a dispensable tool in the diagnosis of ectopic pregnancy? *Hum Reprod* 1993 Aug;8(8):1301-6.
204. Stovall TG, Kellerman AL, Ling FW, Buster JE. Emergency department diagnosis of ectopic pregnancy. *Ann Emerg Med* 1990 Oct;19(10):1098-103.

205. Kaplan BC, Dart RG, Moskos M, Kuligowska E, Chun B, Adel Hamid M, et al. Ectopic pregnancy: prospective study with improved diagnostic accuracy. *Ann Emerg Med* 1996 Jul;28(1):10-7.
206. Wedderburn CJ, Warner P, Graham B, Duncan WC, Critchley HO, Horne AW. Economic evaluation of diagnosing and excluding ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2010 Feb;25(2):328-33.
207. Parvey HR, Maklad N. Pitfalls in the transvaginal sonographic diagnosis of ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 1993 Mar;12(3):139-44.
208. Gurel S, Sarikaya B, Gurel K, Akata D. Role of sonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *J Clin Ultrasound* 2007 Nov-Dec;35(9):509-17.
209. Downey LVA, Zun LS. Indicators of potential for rupture for ectopics seen in the emergency department. *J Emerg Trauma Shock* 2011 Jul-Sep;4(3):374-7.
210. Lin EP, Bhatt S, Dogra VS. Diagnostic clues to ectopic pregnancy. *Radiographics* 2008 Oct;28(6):1661-71.
211. Cho GJ, Lee SH, Shin JW, Lee NW, Kim T, Kim HJ, et al. Predictors of success of repeated injections of single-dose methotrexate regimen for tubal ectopic pregnancy. *J Korean Med Sci* 2006 Feb;21(1):86-9.
212. Bignardi T, Condous G. Does tubal ectopic pregnancy with hemoperitoneum always require surgery? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 Jun;33(6):711-5.
213. DiMarchi JM, Kosasa TS, Hale RW. What is the significance of the human chorionic gonadotropin value in ectopic pregnancy? *Obstet Gynecol* 1989 Dec;74(6):851-5.
214. Frates MC, Brown DL, Doubilet PM, Hornstein MD. Tubal rupture in patients with ectopic pregnancy: diagnosis with transvaginal US. *Radiology* 1994 Jun;191(3):769-72.

215. Rausch ME, Barnhart KT. Serum biomarkers for detecting ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):418-23.
216. Sowter MC, Farquhar CM. Ectopic pregnancy: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004 Aug;16(4):289-93.
217. Barnhart KT, Gracia CR, Reindl B, Wheeler JE. Usefulness of pipelle endometrial biopsy in the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Apr;188(4):906-9.
218. Ries A, Singson P, Bidus M, Barnes JG. Use of the endometrial pipelle in the diagnosis of early abnormal gestations. *Fertil Steril* 2000 Sep;74(3):593-5.
219. Van Den Eeden SK, Shan J, Bruce C, Glasser M. Ectopic pregnancy rate and treatment utilization in a large managed care organization. *Obstet Gynecol* 2005 May;105(5 Pt 1):1052-7.
220. Lipscomb GH, Bran D, McCord ML, Portera JC, Ling FW. Analysis of three hundred fifteen ectopic pregnancies treated with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Jun;178(6):1354-8.
221. Rabischong B, Tran X, Sleiman AA, Larrain D, Jaffeux P, Aublet-Cuvelier B, et al. Predictive factors of failure in management of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate: a general population-based analysis from the Auvergne Register, France. *Fertil Steril* 2011 Jan;95(1):401-4.
222. Aguilar MT, Rodríguez AJ, Romero B, Pérez I, Fernández J, Montoya F. Embarazo ectópico: de la cirugía de urgencia al tratamiento médico. Evolución de la terapéutica en nuestro centro. *Prog Obstet Ginecol*. 2008 6;51(6):342-6.
223. Tulandi T. Surgical treatment of ectopic pregnancy and prognosis of subsequent fertility. [Monografía en internet]. Uptodate; 2011 [acceso 30 de Enero de 2012]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>. 2011.

224. Lundorff P, Hahlin M, Kallfelt B, Thorburn J, Lindblom B. Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. *Fertil Steril* 1991 May;55(5):911-5.
225. Vermesh M, Silva PD, Rosen GF, Stein AL, Fossum GT, Sauer MV. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989 Mar;73(3 Pt 1):400-4.
226. Murphy AA, Nager CW, Wujek JJ, Kettel LM, Torp VA, Chin HG. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. *Fertil Steril* 1992 Jun;57(6):1180-5.
227. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, Nilas L. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003 Aug;110(8):765-770.
228. Dubuisson JB, Morice P, Chapron C, De Gayffier A, Mouelhi T. Salpingectomy - the laparoscopic surgical choice for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1996 Jun;11(6):1199-203.
229. Clausen I. Conservative versus radical surgery for tubal pregnancy. A review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 Jan;75(1):8-12.
230. Kotsis SV, Chung KC. Fundamental principles of conducting a surgery economic analysis study. *Plast Reconstr Surg* 2010 Feb;125(2):727-35.
231. Creinin MD, Washington AE. Cost of ectopic pregnancy management: surgery versus methotrexate. *Fertil Steril* 1993 Dec;60(6):963-9.
232. DeCherney AH, Maheaux R, Naftolin F. Salpingostomy for ectopic pregnancy in the sole patent oviduct: reproductive outcome. *Fertil Steril* 1982 May;37(5):619-22.
233. Ego A, Subtil D, Cosson M, Legoueff F, Houfflin-Debarge V, Querleu D. Survival analysis of fertility after ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2001 Mar;75(3):560-6.

234. Sherman D, Langer R, Sadovsky G, Bukovsky I, Caspi E. Improved fertility following ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1982 Apr;37(4):497-502.
235. Rongieres C. In favour of a conservative medical treatment of ectopic pregnancies. *Gynecol Obstet Fertil* 2007 Jan;35(1):67-9.
236. Barnhart K, Esposito M, Coutifaris C. An update on the medical treatment of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000 Sep;27(3):653-67.
237. Lipscomb GH. Medical management of ectopic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2012 Jun;55(2):424-32.
238. Silva PD, Schaper AM, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993 May;81(5):710-5.
239. De Bennetot M, Rabischong B, Aublet-Cuvelier B, Belard F, Fernandez H, Bouyer J, et al. Risk factors for recurrence of ectopic pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012 Feb;41(1):55-61.
240. Berghella V, Bamfo J. Editors' choice. *BJOG* 2011 Dec;118(13).
241. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004 5;81(5):1221-4.
242. Dudley PS, Heard MJ, Sangi-Haghpeykar H, Carson SA, Buster JE. Characterizing ectopic pregnancies that rupture despite treatment with methotrexate. *Fertil Steril* 2004 Nov;82(5):1374-8.
243. Nguyen Q, Kapitz M, Downes K, Silva C. Are early human chorionic gonadotropin levels after methotrexate therapy a predictor of response in ectopic pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 2010 Jun;202(6):630.
244. Lipscomb GH, Gomez IG, Givens VM, Meyer NL, Bran DF. Yolk sac on transvaginal ultrasound as a prognostic indicator in the treatment of ectopic pregnancy with single-dose methotrexate. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Mar;200(3):338.

245. Laibl V, Takacs P, Kang J. Previous ectopic pregnancy as a predictor of methotrexate failure. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004 5;85(2):177-8.
246. Corsan GH, Karacan M, Qasim S, Bohrer MK, Ransom MX, Kemmann E. Identification of hormonal parameters for successful systemic single-dose methotrexate therapy in ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 1995 Oct;10(10):2719-22.
247. Stika CS, Anderson L, Frederiksen MC. Single-dose methotrexate for the treatment of ectopic pregnancy: Northwestern Memorial Hospital three-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Jun;174(6):1840-6; discussion 1846-8.
248. Tawfiq A, Agameya AF, Claman P. Predictors of treatment failure for ectopic pregnancy treated with single-dose methotrexate. *Fertil Steril* 2000 Nov;74(5):877-80.
249. Goksedef BP, Kef S, Akca A, Bayik RN, Cetin A. Risk factors for rupture in tubal ectopic pregnancy: definition of the clinical findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Jan;154(1):96-9.
250. Gamzu R, Almog B, Levin Y, Avni A, Jaffa A, Lessing JB, et al. Efficacy of methotrexate treatment in extrauterine pregnancies defined by stable or increasing human chorionic gonadotropin concentrations. *Fertil Steril* 2002 Apr;77(4):761-5.
251. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003 May;188(5):1192-4.
252. Bixby S, Tello R, Kuligowska E. Presence of a yolk sac on transvaginal sonography is the most reliable predictor of single-dose methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Ultrasound Med* 2005 May;24(5):591-8.
253. Moon MH, Lee YH, Lim KT, Yang JH, Park SH. Outcome prediction for treatment of tubal pregnancy using an intramuscular methotrexate protocol. *J Ultrasound Med* 2008 Oct;27(10):1461-7.

254. Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A. Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 2006 Feb;51(2):87-93.
255. Soliman KB, Saleh NM, Omran AA. Safety and efficacy of systemic methotrexate in the treatment of unruptured tubal pregnancy. *Saudi Med J* 2006 Jul;27(7):1005-10.
256. da Costa Soares R, Elito J,Jr, Camano L. Increment in beta-hCG in the 48-h period prior to treatment: a new variable predictive of therapeutic success in the treatment of ectopic pregnancy with methotrexate. *Arch Gynecol Obstet* 2008 Oct;278(4):319-24.
257. Nazac A, Gervaise A, Bouyer J, de Tayrac R, Capella-Allouc S, Fernandez H. Predictors of success in methotrexate treatment of women with unruptured tubal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 Feb;21(2):181-5.
258. Nowak-Markwitz E, Michalak M, Olejnik M, Spaczynski M. Cutoff value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009 Oct;92(4):1203-7.
259. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen-Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cutoff serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012 Feb;116(2):101-4.
260. Agostini A, Blanc K, Ronda I, Romain F, Capelle M, Blanc B. Prognostic value of human chorionic gonadotropin changes after methotrexate injection for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2007 Aug;88(2):504-6.
261. Gabbur N, Sherer DM, Hellmann M, Abdelmalek E, Phillip P, Abulafia O. Do serum beta-human chorionic gonadotropin levels on day 4 following methotrexate treatment of patients with ectopic pregnancy predict successful single-dose therapy? *Am J Perinatol* 2006 Apr;23(3):193-6.